

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 5 月 13 日 (13.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/039809 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 487/18, 498/18,
498/22, 515/18, 515/22, 519/00, A61K 31/4995, 31/506,
31/517, 31/5377, 31/55, A61P 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013707

(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 27 日 (27.10.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-313588

2002 年 10 月 29 日 (29.10.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目
2 番 3 号 Tokyo (JP).

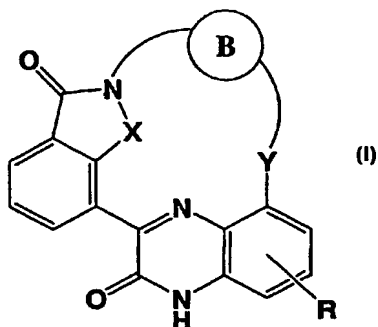
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平井 洋 (HI-
RAI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki
(JP). 川西 宣彦 (KAWANISHI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒
300-2611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬
株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 廣瀬 雅朗 (HI-
ROSE, Masaaki) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市
大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
Ibaraki (JP). 杉本 哲哉 (SUGIMOTO, Tetsuya) [JP/JP];
〒300-2611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株
式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 上條 香織 (KAMI-
JYO, Kaori) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久
保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki
(JP). 柴田 淳 (SHIBATA, Jun) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城
県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば
研究所内 Ibaraki (JP). 枡谷 浩太 (MASUTANI, Kouta)
[JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬
有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHAR-
MACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央
区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

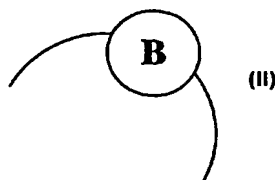
[続葉有]

(54) Title: NOVEL QUINOXALINE DERIVATIVES

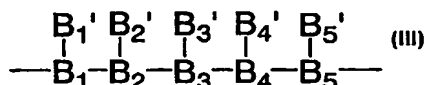
(54) 発明の名称: 新規キノキサリノン誘導体



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: Quinoxaline derivatives represented by the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof: (I) wherein X is NH, S, or the like; Y is O or the like; the group represented by the general formula (II): (II) is, e.g., (III) [wherein B₁, B₂, ..., B_{n-1}, and B_n (wherein n is 4, 5, or 6) are each independently CH, N, or the like; and B'₁, B'₂, ..., B'_{n-1}, and B'_n (wherein n is 4, 5, or 6) are each independently hydrogen or the like]; and R is hydrogen, lower alkyl, or the like.

[続葉有]



DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

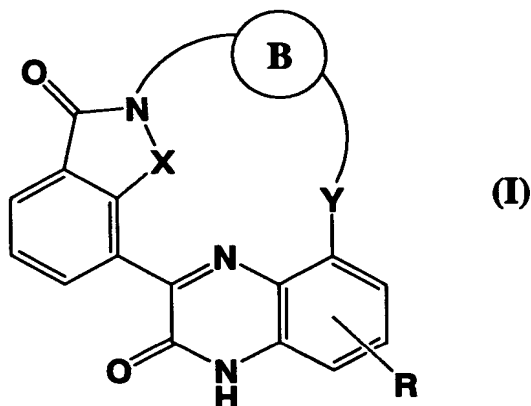
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

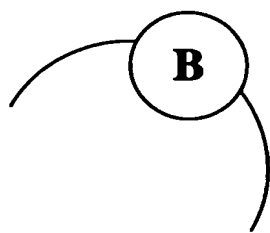
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

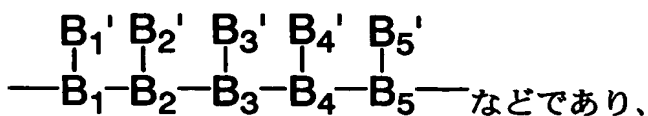
本発明は、キノキサリノン誘導体である一般式 (I) :



[式中、Xは、NH、Sなどであり、Yは、Oなどであり；



は、例えば、



B_1 、 B_2 、...、 B_{n-1} 、及び B_n (ここで、 n は、4、5又は6である。) は、互いに他から独立して、CH、Nなどであり； B'_1 、 B'_2 、...、 B'_{n-1} 、及び B'_n (ここで、 n は、4、5又は6である。) は、互いに他から独立して、水素原子などであり； R は、水素原子、低級アルキル基などである。]で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステルに関する。

明 細 書

新規キノキサリノン誘導体

技 術 分 野

- 5 本発明は、医薬として有用な、新規キノキサリノン誘導体、その製造法及びそれを有効成分として含む医薬組成物等に関するものである。

背 景 技 術

- 10 正常細胞の増殖は、細胞周期に従って進行する細胞分裂とその停止が秩序正しく起こるのに対し、癌細胞の増殖は無秩序であることがその特徴とされていることから、細胞周期制御機構の異常が発癌又は癌の悪性化に直接関係すると推定されている。哺乳動物細胞の細胞周期は、サイクリン依存性キナーゼ（以下、「Cdk」という。）ファミリーと呼ばれるセリン／スレオニンキナーゼによって制御されており、Cdkがその酵素活性を発現する為にはサイクリンと呼ばれる制御サブユニットと複合体を形成することが必要である。サイクリンもファミリーを形成して
- 15 おり、それぞれのCdk分子は細胞周期特異的に発現する限定されたサイクリン分子と複合体を形成することで、特定の細胞周期の進行を制御していると考えられている。例えばDタイプサイクリンは、Cdk4あるいはCdk6と結合してG1期の進行を、サイクリンE-Cdk2はG1/S境界を、サイクリンA-Cdk2はS期の進行を、さらにサイクリンB-cdc2はG2/Mの進行をそれぞれ制御している。なお、DタイプサイクリンにはD1、D2、D3と3つのサブタイプが知られ、更に、Cdkの活性はサイクリンとの結合のみならず、Cdk分子のリン酸化／脱リン酸化、サイクリン分子の分解及びCdk阻害蛋白質との結合により制御されていると考えられている [アドバンス・キャン
- 20 ンサー・リサーチ (Advance Cancer Res.)、第66巻、181-212頁 (1995年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第7巻、773-780頁、(1995年) ; ネイチャー (Nature)、第374巻、131-134頁、(1995年)]。

哺乳動物細胞におけるCdk阻害蛋白質は、構造・性質の違いからCip/KipファミリーとINK4ファミリーの2種に大別される。前者は幅広くサイクリン-Cdk複合体

を阻害するのに対し、後者はCdk4、Cdk6と結合してこれらを特異的に阻害する。

[ネイチャー (Nature)、第366巻、704-707頁、(1993年) ; モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第15巻、2627-2681頁、(1995年) ; ジーンズ・アンド・デベロプメント (Genes Dev.)、第9巻、1149-1163頁 (1995年)]

前者の代表例には例えばp21 (Sdi1/Cip1/Waf1) が挙げられ、このものは癌抑制遺伝子産物p53によりRNA転写が誘導される[ジーンズ・アンド・デベロプメント (Genes Dev.)、第9巻、935-944頁 (1995年)]。

一方、例えばp16 (INK4a/MTS1/CDK4I/CDKN2) は後者に属するCdk阻害蛋白質の1つである。p16遺伝子は、ヒト癌細胞において高頻度に異常の見られるヒト染色体9p21に存在し、実際、臨床においてp16遺伝子の欠失が多数報告されている。また、p16ノックアウトマウスにおける癌の発症頻度が高いことが報告されている[ネイチャー・ジェネティクス (Nature Genet.)、第8巻、27-32頁、(1994年) ; トレインズ・イン・ジェネティクス (Trends Genet.)、第11巻、136-140頁、(1995年) ; セル (Cell)、第85巻、27-37頁、(1996年)]。

それぞれのCdkは細胞周期の特定の時期にある標的蛋白質をリン酸化することで細胞周期の進行を制御しているが、中でも網膜芽細胞腫 (RB) 蛋白質はもっとも重要な標的蛋白質の一つと考えられている。RB蛋白質はG1期からS期への進行の鍵を握る蛋白質で、G1後期からS初期にかけて急速にリン酸化を受ける。そのリン酸化は細胞周期の進行に伴ってサイクリンD-Cdk4/Cdk6複合体、次いでサイクリンE-Cdk2複合体が担っていると考えられている。RB蛋白質が高リン酸化体になるとそれまでG1前期に低リン酸化体RBと転写因子E2Fによって形成されていた複合体が解離する。その結果E2Fが転写活性体になると共にRB-E2F複合体によるプロモーター活性の抑制が解除され、E2F依存的な転写が活性化される。現在のところ、E2Fとそれを抑制するRB蛋白質、さらにRB蛋白質の機能を抑制的に制御するCdk4/Cdk6、それらのキナーゼ活性を調節するCdk阻害蛋白質およびDタイプサイクリンからなるCdk-RB経路が、G1期からS期への進行を制御する重要な機構ととらえられている[セル (Cell)、第58巻、1097-1105頁、(1989年) ; セル (Cell)、

第65巻、1053-1061頁、(1991年) ; オンコジーン (Oncogene) 、第7巻、1067-1074
頁、(1992年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin.
Cell Biol.) 、第8巻、805-814頁、(1996年) ; モレキュラー・アンド・セルラ
ー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.) 、第18巻、753-761頁、(1998年)] 。実
5 際にE2Fの結合DNA配列は例えばS期に重要な多くの細胞増殖関連遺伝子の上流に
存在しており、このうちの複数の遺伝子でE2F依存的にG1後期からS初期にかけて
転写が活性化されることが報告されている [ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.) 、
第9巻、2179-2184頁、(1990年) ; モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロ
ジー (Mol. Cell. Biol.) 、第13巻、1610-1618頁、(1993年)] 。

- 10 Cdk-RB経路を構成するいずれかの因子の異常、例えば機能的p16の欠失やサイク
リンD1高発現やCdk4高発現や機能的RB蛋白質の欠失などがヒトの癌において高頻
度に検出されている [サイエンス (Science) 、第254巻、1138-1146頁、(1991
年) ; キャンサー・リサーチ (Cancer Res.) 、第53巻、5535-5541頁、(1993年) ;
カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.) 、
15 第8巻、805-814頁、(1996年)] 。これらは、いずれもG1期からS期への進行を促
進する方向への異常であり、この経路が癌化あるいは癌細胞の異常増殖において
重要な役割を担っていることは明らかである。

- 従来、Cdkファミリー阻害作用を有する公知の化合物としては、例えば f l
a v o p i r i d o l (フラボピリドール) に代表される一連のクロモン誘導体
20 が知られていたが (国際公開第97/16447号パンフレット及び国際公開第
98/13344号パンフレット) 、これらクロモン誘導体のCdkに対する阻
害活性は、十分ではなかった。

発 明 の 開 示

- 25 以前に本発明者らは、Cdkに対する阻害活性を有する新規なピラジノン誘導
体を創製し、PCT国際出願をした (PCT/JPO1/05545 ; 国際公
開第02/02550号パンフレット) 。

しかしながら、上記ピラジノン誘導体は、Cdk酵素阻害活性を示しても、細

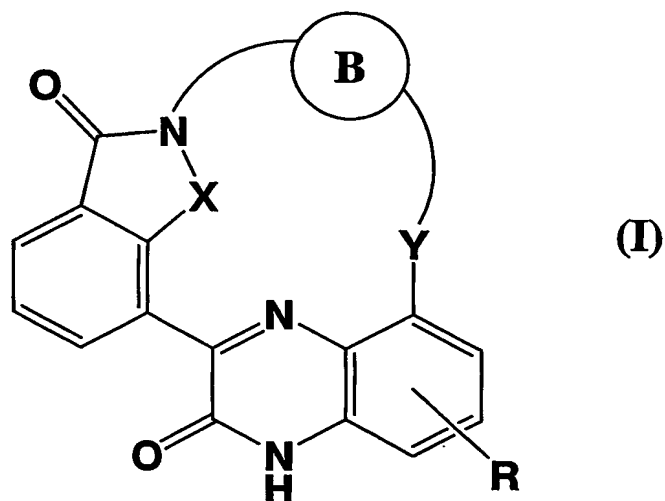
胞増殖抑制作用は十分ではなかった。

従って、C d kに対する酵素阻害活性のみならず、細胞増殖抑制作用の面でも優れた、新規な基本骨格を有する化合物が求められている。

本発明者らは、C d kに対する酵素阻害活性のみならず、細胞増殖抑制作用の面でも優れた、新規化合物を提供することを目的として、鋭意研究した結果、新規キノキサリノン誘導体がC d k阻害に関する酵素阻害活性作用及び細胞増殖抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。当該キノキサリノン誘導体は、上記ピラジノン誘導体と比較して、キノキサリノン骨格を含む環状構造を有する点で構造的に全く独創的であることは明らかである。

即ち、本発明は、

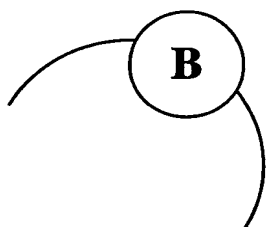
キノキサリノン誘導体である一般式 (I) :



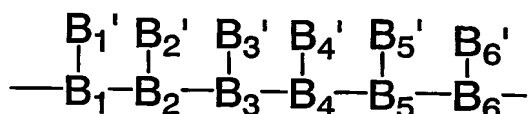
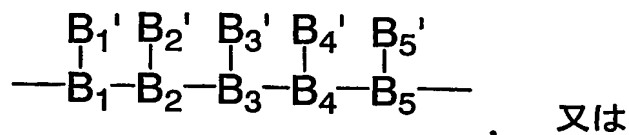
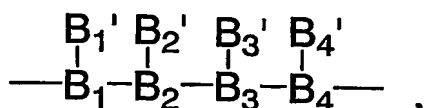
[式中、

Xは、NH、S、O又はCH₂であり、

Yは、O又はNR' (ここで、R' は、水素原子又は低級アルキル基である。) であり、



は、以下のいずれかから選択され、



ここで、上記の B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n 、並びに $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n （ここで、 n は、4, 5又は6である。）は、次の通りに定義される。

- 5 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n は、互いに他から独立して、C、CH、 CR_0 、N、又はO であり（ここで、

B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n が、互いに他から独立して、Cを表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n は、それぞれオキシ基を表し；

- 10 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n が、互いに他から独立して、Oを表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n は、それぞれ B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n と一緒にあってOを形成するが、 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n のうち2個以上が同時に、それぞれ $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n と一緒にあってOを形成することはない；そして、

- 15 R_0 は、低級アルキル基である。）

$B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n は、互いに他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基又は低級アルケニル基であり（ここで、

- 20 該低級アルキル基及び該低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、及び低級アルキルアミノ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されていてもよく；そして、

$B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$, 及び B'_n のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} [ここで、 i は、1、2、又は3である。] が B_i, B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、又は、 B'_i 及び B'_{i+3} [ここで、 i は、1又は2である。] が B_i, B_{i+1}, B_{i+2} 及び B_{i+3} と共に、 C_{5-6} シクロアルキル基又は<置換基群 β_1 >から選択される脂肪族複素環基を形成してもよく、該シクロアルキル基及び該脂肪族複素環は、低級アルキル基及び<置換基群 α >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。) ;

R は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ基、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基、又は L を示すか (ここで、 R_a 及び R_b は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、又はハロゲン化低級アルキル基であり ; L は、 $L_1-L_2-L_3$ を表し、 L_1 は、単結合、 $-(CH_2)_{k1}-$ 、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ 、又は $-(CH_2)_{k1}-NH-$ であり {ここで、 $k1$ は、1ないし3の整数である。}、 L_2 は、単結合又は $-(CH_2)_{k2}-$ であり {ここで、 $k2$ は、1ないし3の整数である。}、 L_3 は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基であり、ここで、該低級アルキル基、低級アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されてもよい。) ;

或いは、<置換基群 α >から選択される置換基 (ここで、該置換基は、<置換基群 γ >から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。) 、又は該置換基で置換される低級アルキル基を示すか ;

或いは、<置換基群 β_2 >から選択される環状基 (ここで、該環状基は、低級アルキル基並びに<置換基群 α >及び<置換基群 γ >から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよく、また、該環状基は、 J で置換されていてよい。ここで、 J は、 $J_1-J_2-J_3$ を表し、 J_1 は、単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-(CH_2)_{k3}-$ 、又は $-(CH_2)_{k3}-O-$ であり {ここで、 $k3$ は、1ないし3の整数である。}、 J_2 は、単結合又

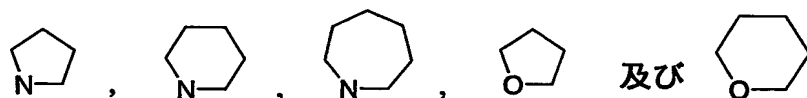
は $-(CH_2)_{k4}-$ であり{ここで、 $k4$ は、1ないし3の整数である。}、 J_3 は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-CONR_aR_b$ {ここで、 R_a 及び R_b は、上記に同じ。}、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基であり、ここで、該低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されてもよい。)、又は該環状基で置換される低級アルキル基を示し、

ここで、〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉及び〈置換基群 γ 〉は、下記の通りである。

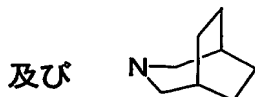
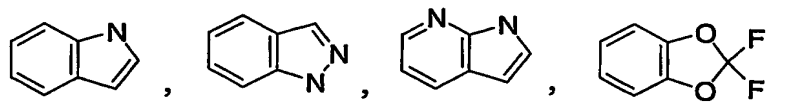
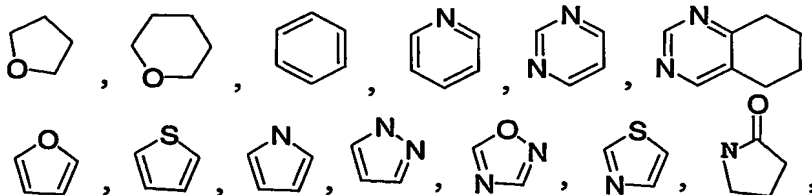
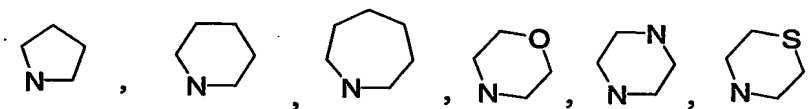
〈置換基群 α 〉:

- 10 ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルキルアミノ基、ニトロ基、及び低級アルカノイルアミノ基

- 15 〈置換基群 β_1 〉:



〈置換基群 β_2 〉:



<置換基群 r > :

C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基で置換される低級アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換される低級アルキル基、ピリジル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基（ここで、該 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されていてもよい。）]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル、に関する。

次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

- 10 上記式 (I) 中の「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をいい、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

- 15 上記式 (I) 中の「低級アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基をいい、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1, 3-ブタンジエニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも、例えば1-プロペニル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が好ましく、フッ素原子がさらに好ましい。

- 25 上記式 (I) 中の「低級アルコキシ基」とは、酸素原子に「低級アルキル基」が置換した基をいい、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、

イソヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブトキシ基が好ましく、特にメトキシ基、エトキシ基が好ましく、メトキシ基が最も好ましい。

上記式(I)中の「低級アルコキシアルキル基」とは、上記「低級アルキル基」に上記「低級アルコキシ基」が置換した基をいい、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、sec-ブトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、ネオペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、イソヘキシルオキシメチル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-イソプロポキシエチル基、1-ブトキシエチル基、1-イソブトキシエチル基、1-sec-ブトキシエチル基、1-tert-ブトキシエチル基、1-ペンチルオキシエチル基、1-ネオペンチルオキシエチル基、1-ヘキシルオキシエチル基、1-イソヘキシルオキシエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブトキシエチル基、2-イソブトキシエチル基、2-sec-ブトキシエチル基、2-tert-ブトキシエチル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ネオペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシエチル基、2-イソヘキシルオキシエチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基、1-エトキシ-1-メチルエチル基、1-イソプロポキシ-1-メチルエチル基、1-ブトキシ-1-メチルエチル基、1-イソブトキシ-1-メチルエチル基、1-sec-ブトキシ-1-メチルエチル基、1-tert-ブトキシ-1-メチルエチル基、1-ペンチルオキシ-1-メチルエチル基、1-ネオペンチルオキシ-1-メチルエチル基、1-ヘキシルオキシ-1-メチルエチル基、1-イソヘキシルオキシ-1-メチルエチル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソプロポキシメチル基が好ましく、特にメトキシメチル基が好ましい。

上記式(I)中の「ハロゲン化低級アルキル基」とは、「ハロゲン原子」が置換した「低級アルキル基」をいい、好ましくは、フッ素原子が1個ないし3個置換した「低級アルキル基」をいい、さらに好ましくは、フッ素原子が3個置換し

た「低級アルキル基」をいう。具体的には例えばトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられ、中でも例えばトリフルオロメチル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「ハロゲン化低級アルコキシ基」とは、「ハロゲン原子」が置換した「低級アルコキシ基」をいい、好ましくは、フッ素原子が1個ないし3個置換した「低級アルコキシ基」をいい、さらに好ましくは、フッ素原子が3個置換した「低級アルコキシ基」をいう。具体的には例えばトリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等が挙げられ、中でも例えばトリフルオロメトキシ基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルコキシ基」が置換した基をいい、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基が好ましく、特にメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基が好ましく、メトキシカルボニル基が最も好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルカノイル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルキル基」が置換した基をいい、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられ、中でも例えばアセチル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ペンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基、等が挙げられ、中でも例えばN-メチル

アミノ基、N-エチルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基が好ましく、特にN-tert-ブチルアミノ基が好ましい。

上記式(I)中の「ハロゲン化低級アルキルアミノ基」とは、「ハロゲン原子」が置換した「低級アルキルアミノ基」をいい、好ましくは、フッ素原子が1個ないし3個置換した「低級アルキルアミノ基」をいい、さらに好ましくは、フッ素原子が3個置換した「低級アルキルアミノ基」をいう。例えば、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられ、特に2, 2, 2-トリフルオロエチル基が好ましい。

上記式(I)中の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN, N-ジ置換した置換基をいい、例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジプロピルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジイソブチルアミノ基、N, N-ジtert-ブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基などが好ましい。

上記式(I)中の「低級アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基に上記「低級アルキル」が置換した置換基をいい、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられ、中でも例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基が好ましく、特にメチルスルホニル基が好ましい。

上記式(I)中の「C₃-C₆シクロアルキル基」とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基をいい、中でもシクロプロピル又はシクロペンチル基が好ましい。また、上記式(I)中の「C₅-C₆シクロアルキル基」とは、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基をいい、中でもシクロペンチル基が好ましい。

上記式(I)中の「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、水酸基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、水酸基が1個ないし3個置換した「低級アルキル基

」が好ましく、特に水酸基が1個置換した「低級アルキル基」が好ましい。具体的には例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、
5 1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基が好ましい。

10 上記式(I)中の「アミノ低級アルキル基」とは、アミノ基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばアミノメチル基、1-アミノ基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、1-アミノ-2-メチルエチル基、1-アミノブチル基、1-アミノ-2-メチルプロピル基、1-アミノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-アミノペンチル基、1-アミノ-2-メチルブチル基、1-アミノヘキシル基、1-
15 アミノ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式(I)中の「低級アルカノイル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルキル基」が置換した基をいい、カルボニル基に炭素数1ないし5個のアルキル基が置換した基が好ましく、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、
20 ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペントノイル基等が挙げられ、中でも例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基が好ましく、特にアセチル基が好ましい。

25 上記式(I)中の「低級アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルカノイル基」が置換した置換基をいい、例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ブチリルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基が好ましい。

- 「Cdk」とは、Cdk2、Cdc2(=Cdk1)、Cdk4、Cdk6、Cdk7などのサイクリン依存性キナーゼを表す。ここで、Cdk2とは、サイクリン依存性キナーゼ2であり、Cdc2とは、セルディビジョンサイクル2であり、Cdk1とは、サイクリン依存性キナーゼ1であり、Cdk4とは、サイクリン依存性キナーゼ4であり、Cdk6とは、サイクリン依存性キナーゼ6であり、Cdk7とは、サイクリン依存性キナーゼ7である。また、「Cdk阻害剤」とはCdk2、Cdc2、Cdk4、Cdk6、Cdk7などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である。

上記の「その医薬上許容される塩若しくはエステル」の説明は後述する。

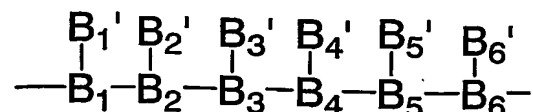
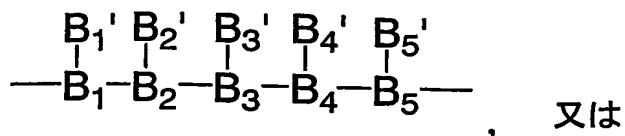
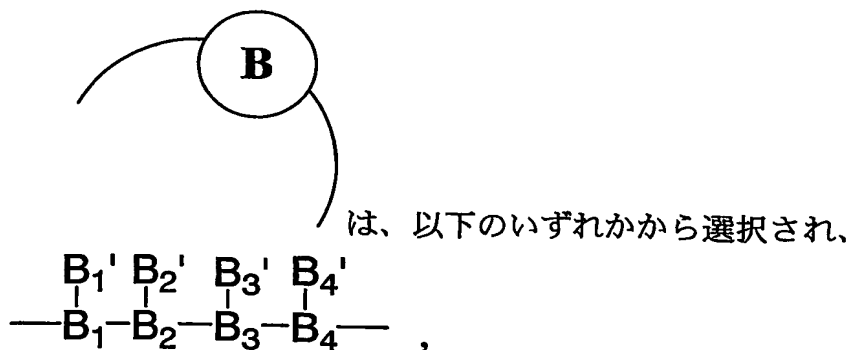
10

発明を実施するための最良の形態

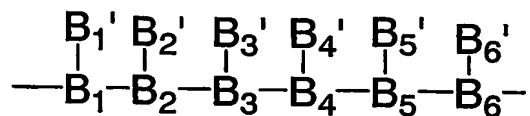
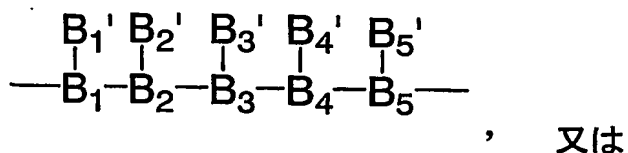
上記式(I)で示される化合物の実施の形態についてさらに詳しく説明する。

- Xは、NH、S、O又はCH₂であり、好ましくは、NH又はSであり、特に好ましくは、NHである。

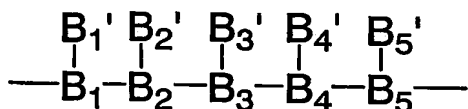
Yは、O又はNR'（ここで、R'は、水素原子又は低級アルキル基である。）であり、好ましくは、Oである。



好ましくは、



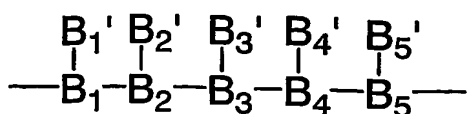
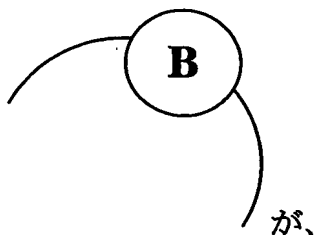
であり、さらに好ましくは、



5 である。

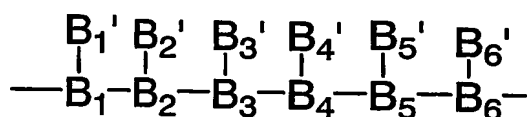
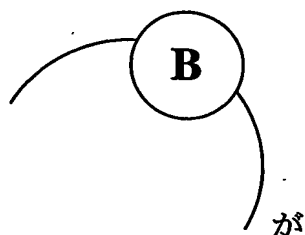
ここで、上記の B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n 、並びに $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n （ここで、 n は、4, 5又は6である。）は、次の通りである。なお、上記式（I）において、 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n 、並びに $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n （ここで、 n は、4, 5又は6である。）とは、 $n=4$ のとき、 B_1, B_2, B_3 、及び B_4 、並びに B'_1, B'_2, B'_3 、及び B'_4 であり； $n=5$ のとき、 B_1, B_2, B_3, B_4 、及び B_5 、並びに B'_1, B'_2, B'_3, B'_4 、及び B'_5 であり； $n=6$ のとき、 B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 、及び B_6 、並びに $B'_1, B'_2, B'_3, B'_4, B'_5$ 及び B'_6 である。

15 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n は、互いに他から独立して、C、CH、 CR_0 、N、又はO であり（ここで、 R_0 は、低級アルキル基である。）



であるとき、

好ましくは、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであるか； 或いは、 B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであり、 B_3 が、N又はOであり； 特に好ましくは、 B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであり、 B_3 が、Nであり、



であるとき、

好ましくは、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_5 及び B_6 が、互いに他から独立して、CHであり、かつ、 B_4 が、Nである。

- 10 また、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、及び B_5 の少なくとも1個の炭素原子が不整炭素である場合において、上記式(I)で示される化合物には、ラセミ体に加えて、その光学異性体も含まれる。

ここで、上記 B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n において、

- 15 B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n が、互いに他から独立して、Cを表すとき、 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n は、それぞれオキソ基を表し；

- 20 B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n が、互いに他から独立して、Oを表すとき、 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n は、それぞれ B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n と一緒にあってOを形成するが、 B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n のうち2個以上が同時に、それぞれ B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n と一緒にあってOを形成することはない。

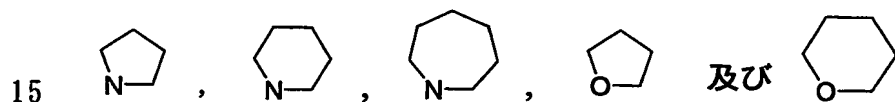
また、 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n は、互いに他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキソ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基又は

低級アルケニル基であり、

ここで、 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n は、互いに他から独立して、それぞれ B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n と一緒に O を形成するが、 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n のうち2個以上が同時に、
5 それぞれ B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n と一緒に O を形成することはない。

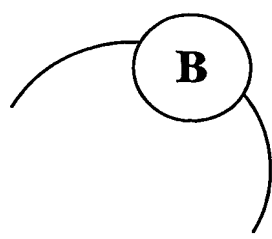
上記 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n において、該低級アルキル基及び該低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、及び低級アルキルアミノ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基で
10 1個若しくは2個以上置換されていてもよい。

また、上記 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} 〔ここで、 i は、1、2、又は3である。〕が B_i 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、又は、 B'_i 及び B'_{i+3} 〔ここで、 i は、1又は2である。〕が B_i 、 B_{i+1} 、 B_{i+2} 及び B_{i+3} と共に、 C_{5-6} シクロアルキル基又は

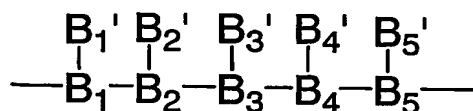


からなる群（以下、これを＜置換基群 β_1 ＞という。）から選択される脂肪族複素環基を形成してもよく、該シクロアルキル基及び該脂肪族複素環は、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルキルアミノ基、ニトロ基、及び低級アルカノイルアミノ基からなる群（以下、これを＜置換基群 α ＞という。）及び低級アルキル基から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。

25 上記 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n において、



が、



であるとき、好ましくは、

B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のすべてが水素原子であるか；

- 5 或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち1個が低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち少なくとも2個以上が、互いに他から独立して低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

- 10 或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} （ここで、 i は、1、2、又は3である。）が B_1 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、



からなる群（以下、これを＜置換基群 β_{1a} ＞という。）から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、

- 15 ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルキルアミノ基、フッ素原子で1個ないし3個置換されたメチル基、フッ素原子で1個ないし3個置換されたメトキシ基、及びフッ素原子で1個ないし3個置換された低級アルキルアミノ基からなる群〔以下、これを＜置換基群 α_a ＞という。〕及び低級アルキル基から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが
- 20 水素原子、低級アルキル又は低級アルケニル基であり、

特に好ましくは、

B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであり、 B_3 が、N

であり、かつ、

B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のすべてが水素原子であるか；

或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち1個が低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

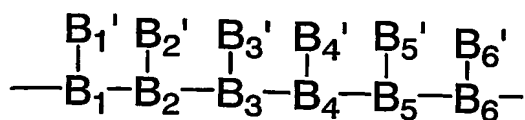
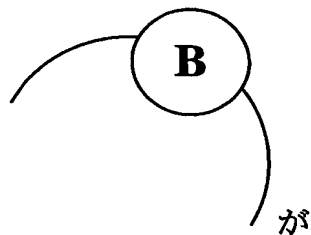
- 5 或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち少なくとも2個以上が、互いに他から独立して低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} （ここで、 i は、1、2、又は3である。）が B_1 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、

- 10 <置換基群 β_{1a} >から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、低級アルキル基及び<置換基群 α_a >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子、低級アルキル又は低級アルケニル基であり、

- とりわけ好ましくは、 X が、 NH であり； B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、 CH であり、かつ、 B_3 が、 N であり； B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} （ここで、 i は1である。）が B_1 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、<置換基群 β_{1a} >から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、低級アルキル基で置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子である。

- 20 また、上記 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n において、



であるとき、好ましくは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、 B'_5 及び B'_6 のうち、 B'_i 及び B'_{i+3} （ここで、 i は、1又は2である。）が B_1 、 B_{i+1} 、 B_{i+2}

及び B_{i+3} と共に、



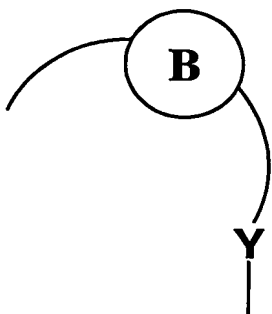
を形成し、残りがすべて水素原子であり、

- 特に好ましくは、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_5 及び B_6 が、互いに他から独立して、C
 5 Hであり、 B_4 が、Nであり、かつ、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、 B'_5 及び B'_6
 のうち、 B'_1 及び B'_{i+3} （ここで、 i は、1又は2である。）が B_i 、 B_{i+1} 、 B_{i+2} 及び B_{i+3} と共に、

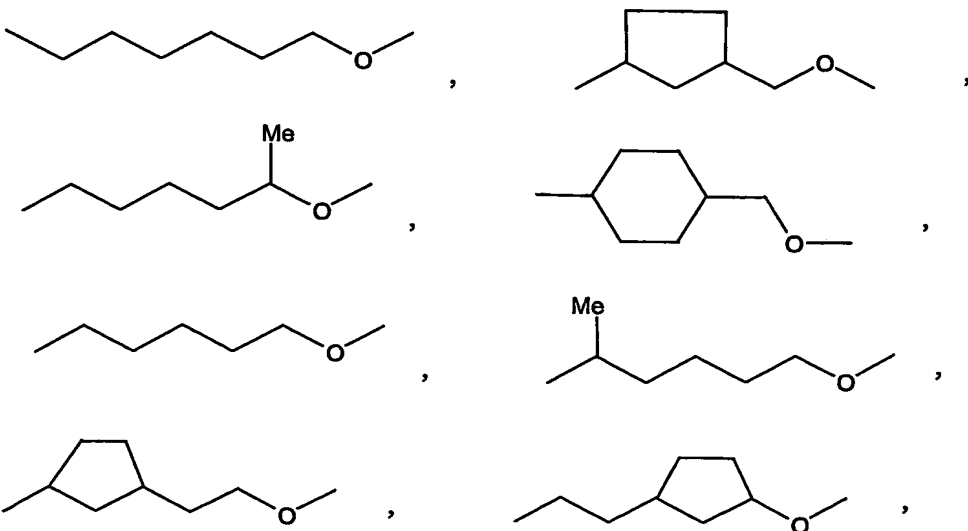


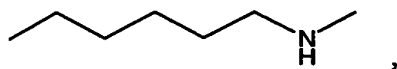
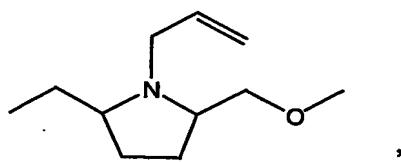
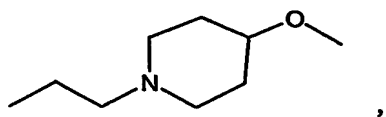
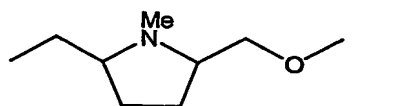
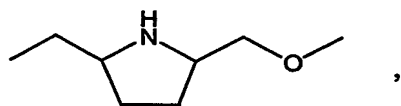
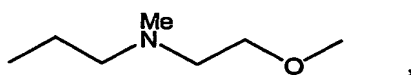
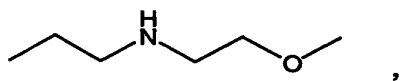
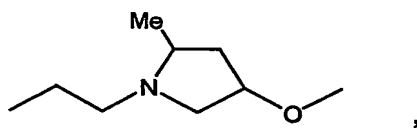
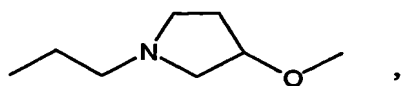
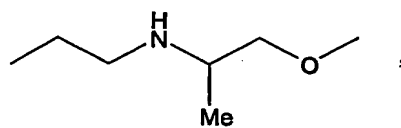
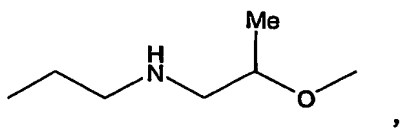
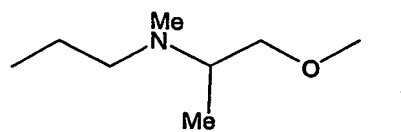
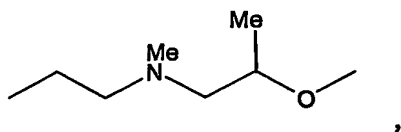
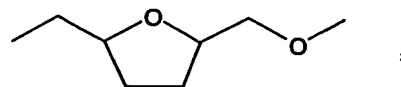
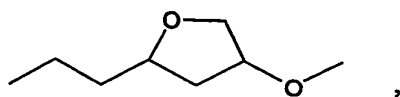
を形成し、残りがすべて水素原子である。

- 10 次に、

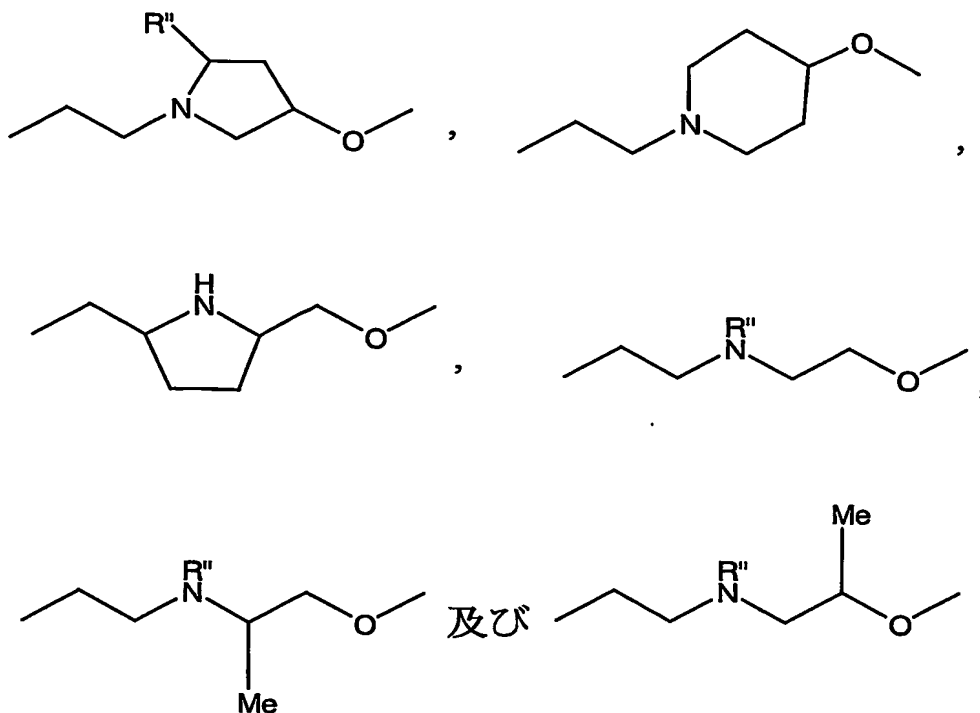


は、例えば、





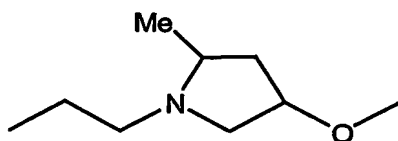
などであり、好ましくは、



(ここで、 R'' は、水素原子又はメチル基である) などであり、さらに好ましくは、



5 であり、
とりわけ好ましくは、



である。上記のように、 B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n のいずれかが窒素原子であることは、式(I)で示される化合物の溶解性向上の観点から好ましい。

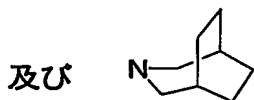
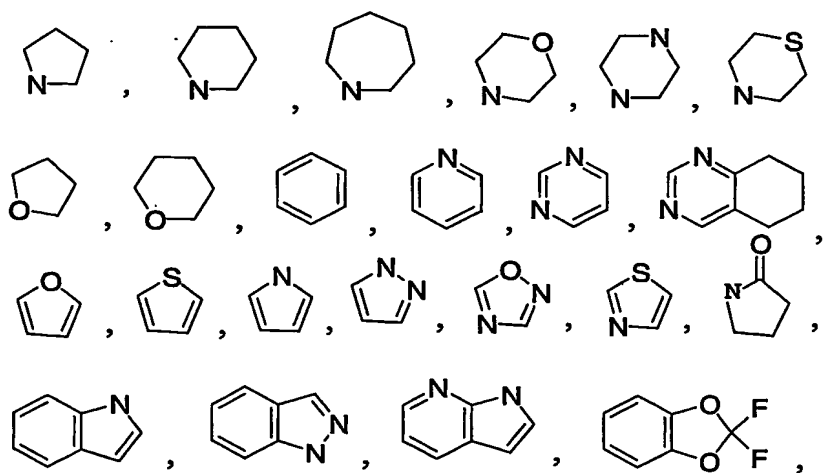
10

R は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ基、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基、又は L を示すか(ここで、 R_a 及び R_b は、同一又は異なって、水素原子、

低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、又はハロゲン化低級アルキル基であり； Lは、 $L_1-L_2-L_3$ を表し、 L_1 は、単結合、 $-(CH_2)_{k1}-$ 、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ 、又は $-(CH_2)_{k1}-NH-$ であり{ここで、 $k1$ は、1ないし3の整数である。}、 L_2 は、単結合又は $-(CH_2)_{k2}-$ であり{ここで、 $k2$ は、1ないし3の整数である。}、 L_3 は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基であり、ここで、該低級アルキル基、低級アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されてもよい。)

- 10 或いは、＜置換基群 α ＞から選択される置換基（ここで、該置換基は、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基で置換される低級アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換される低級アルキル基、ピリジル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基（ここで、該 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されていてもよい。）からなる群〔以下、これを、＜置換基群 γ ＞という。〕から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

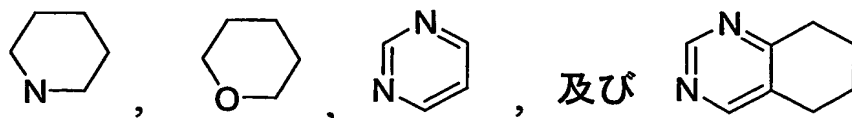
或いは、



からなる群（以下、これを、＜置換基群 β_2 ＞という。）から選択される環状基（ここで、該環状基は、低級アルキル基並びに＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよく、また、該環状基は、Jで置換されていてもよい。ここで、Jは、 $J_1-J_2-J_3$ を表し、 J_1 は、単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-(CH_2)_{k3}-$ 、又は $-(CH_2)_{k3}-O-$ であり{ここで、 $k3$ は、1ないし3の整数である。}、 J_2 は、単結合又は $-(CH_2)_{k4}-$ であり{ここで、 $k4$ は、1ないし3の整数である。}、 J_3 は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-CONR_aR_b$ {ここで、 R_a 及び R_b は、上記に同じ。}、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基であり、ここで、該低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該環状基で置換される低級アルキル基を示す。

また、Rは、好ましくは、Rが、水素原子、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基、又はLを示すか（ここで、 R_a 及び R_b は、同一又は異なって、低級アルキル基であり、また、 $L=L_1-L_2-L_3$ において、 L_1 は、単結合、 $-(CH_2)_{k1}-$ 、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ 、又は $-(CH_2)_{k1}-NH-$ であり（ここで、 $k1$ は、1又は2の整数である。）、 L_{k2} は、単結合又は $-(CH_2)_n-$ であり（ここで、 $k2$ は、1又は2の整数である。）、 L_3 は、低級アルコキシ基又は C_3-C_6 シクロアルキル基である。）；

或いは、＜置換基群 β_2 ＞から選択される環状基（ここで、該環状基は、低級アルキル基並びに＜置換基群 α ＞から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該環状基で置換される低級アルキル基を示し、ここで、＜置換基群 β_2 ＞が、



であり、＜置換基群 α ＞が、

ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、及びフッ素原子

で1個ないし3個置換されたメチル基、及びフッ素原子で1個ないし3個置換されたメトキシ基

であるか；

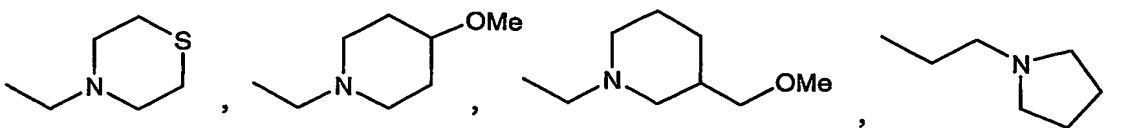
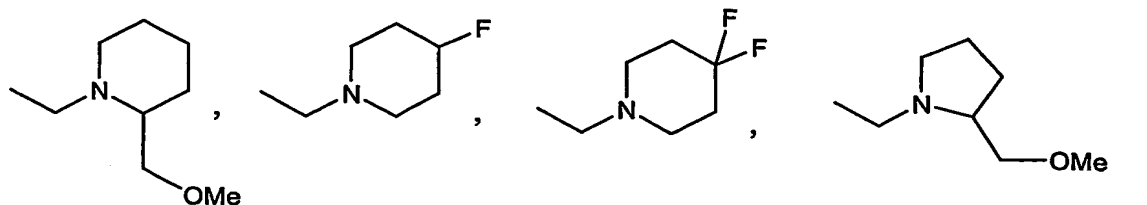
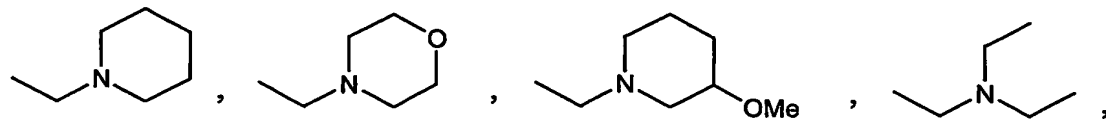
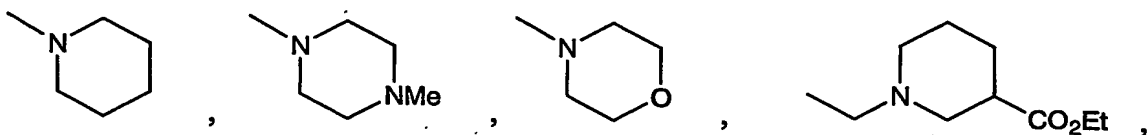
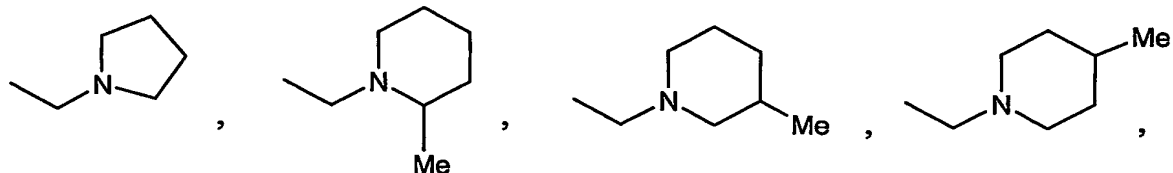
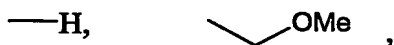
或いは、低級アルキルアミノ基及びフッ素原子で1個ないし3個置換された低級

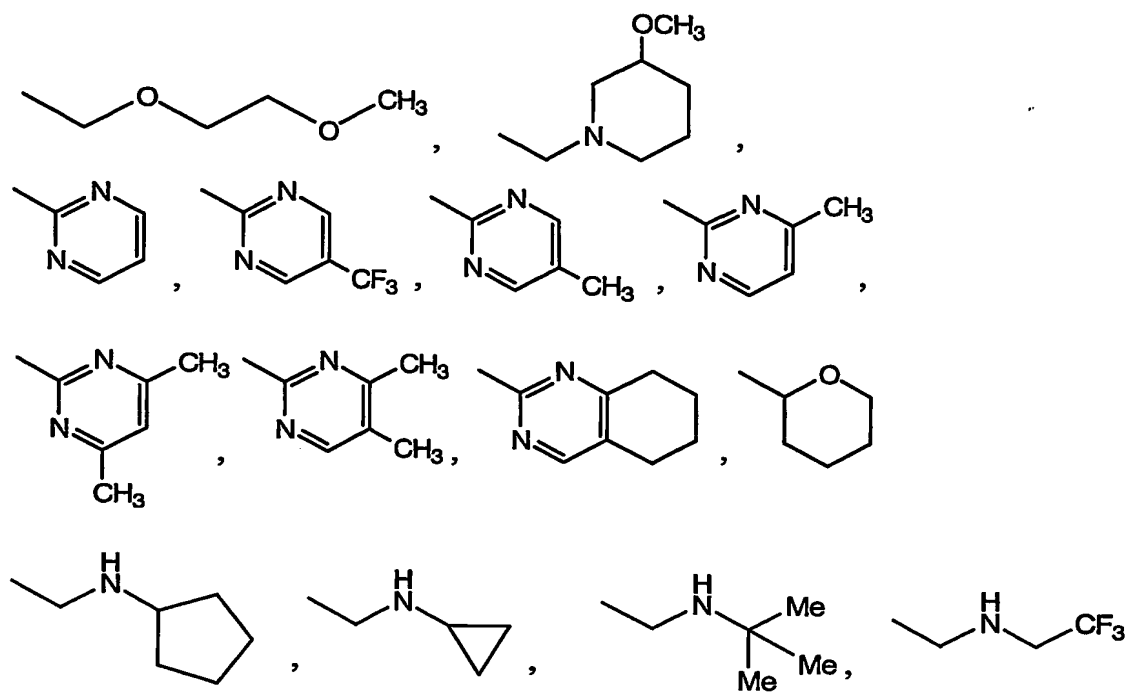
5 アルキルアミノ基から選択される置換基で置換される低級アルキル基である。

上記Rは、キノキサリノンに対して、好ましくは、下記式のように結合する。

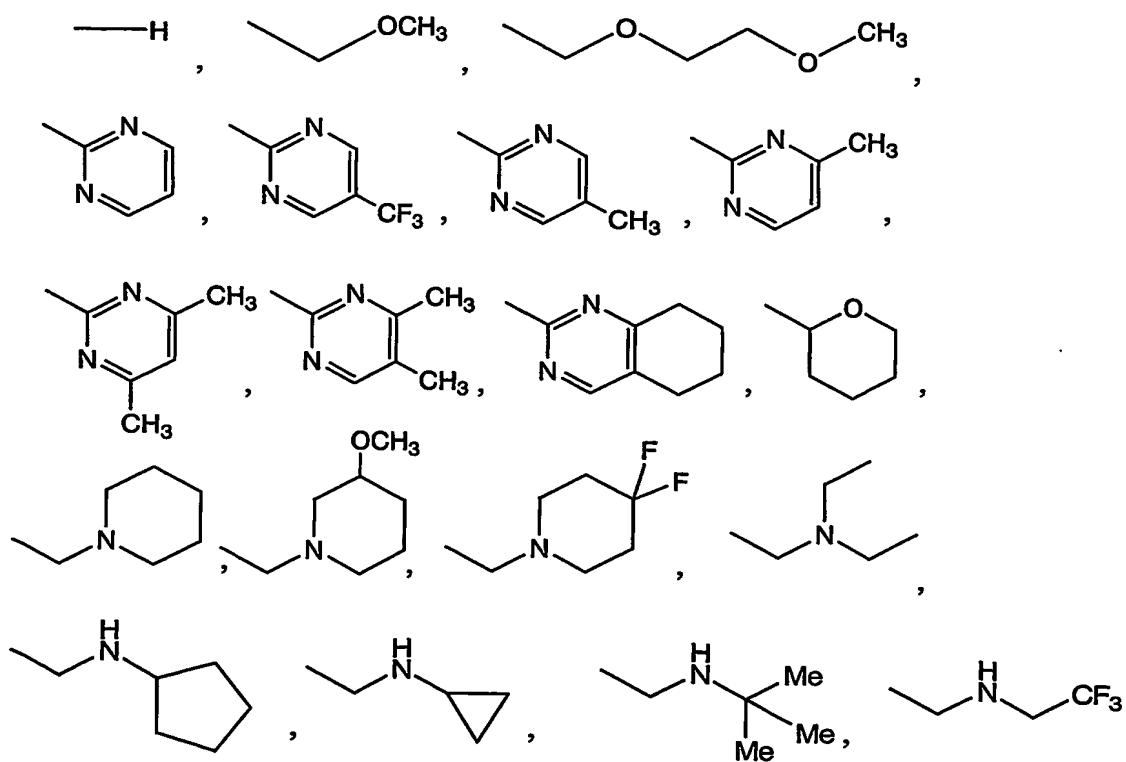


上記Rは、例えば、

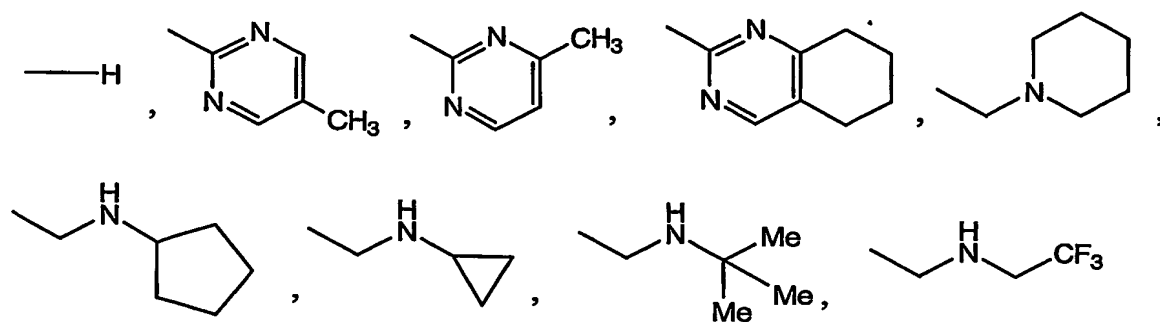




などであり、好ましくは、



であり、さらに好ましくは、

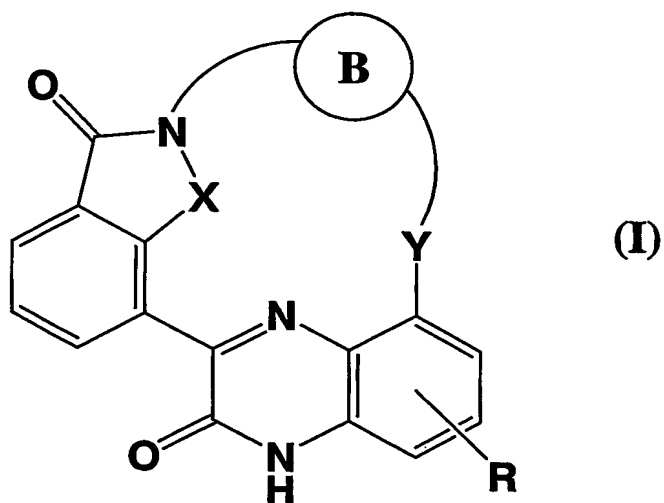


である。

次に、一般式 (I) の化合物 (この医薬上許容される塩若しくはエステルを含む) に係る発明は、下記のように表現することができる。

5

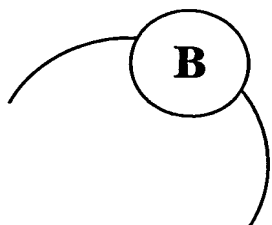
(i) キノキサリノン誘導体である一般式 (I) :



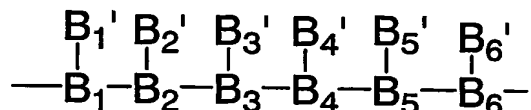
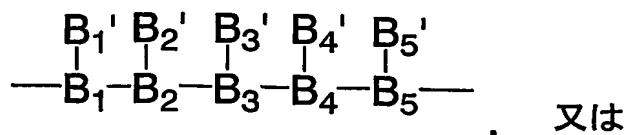
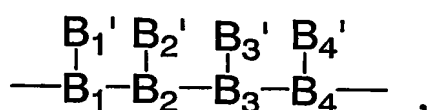
[式中、

Xは、NH、S、O又は CH_2 であり、

10 Yは、O又は NR' (ここで、 R' は、水素原子又は低級アルキル基である。) であり、



は、以下のいずれかから選択され、



ここで、上記の B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n 、並びに $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n （ここで、 n は、4、5又は6である。）は、次の通りに定義される。

- 5 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n は、互いに他から独立して、C、CH、 CR_0 、N、又はO であり（ここで、

B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n が、互いに他から独立して、Cを表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n は、それぞれオキソ基を表し；

- 10 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n が、互いに他から独立して、Oを表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n は、それぞれ B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n と一緒にあってOを形成するが、 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n のうち2個以上が同時に、それぞれ $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n と一緒にあってOを形成することはない；そして、

- 15 R_0 は、低級アルキル基である。）

$B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n は、互いに他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキソ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基又は低級アルケニル基であり（ここで、

- 20 該低級アルキル基及び該低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、及び低級アルキルアミノ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されていてもよく；そして、

$B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$, 及び B'_n のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} [ここで、 i は、1、2、又は3である。] が B_i, B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、又は、 B'_i 及び B'_{i+3} [ここで、 i は、1又は2である。] が B_i, B_{i+1}, B_{i+2} 及び B_{i+3} と共に、 C_{5-6} シクロアルキル基又は<置換基群 β_1 >から選択される脂肪族複素環基を形成してもよく、該シクロアルキル基及び該脂肪族複素環は、低級アルキル基及び<置換基群 α >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。) ;

R は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ基、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基、又は L を示すか (ここで、 R_a 及び R_b は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、又はハロゲン化低級アルキル基であり ; L は、 $L_1-L_2-L_3$ を表し、 L_1 は、単結合、 $-(CH_2)_{k1}-$ 、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ 、又は $-(CH_2)_{k1}-NH-$ であり {ここで、 $k1$ は、1ないし3の整数である。}、 L_2 は、単結合又は $-(CH_2)_{k2}-$ であり {ここで、 $k2$ は、1ないし3の整数である。}、 L_3 は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基であり、ここで、該低級アルキル基、低級アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されてもよい。) ;

或いは、<置換基群 α >から選択される置換基 (ここで、該置換基は、<置換基群 γ >から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。) 、又は該置換基で置換される低級アルキル基を示すか ;

或いは、<置換基群 β_2 >から選択される環状基 (ここで、該環状基は、低級アルキル基並びに<置換基群 α >及び<置換基群 γ >から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよく、また、該環状基は、 J で置換されていてよい。ここで、 J は、 $J_1-J_2-J_3$ を表し、 J_1 は、単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-(CH_2)_{k3}-$ 、又は $-(CH_2)_{k3}-O-$ であり {ここで、 $k3$ は、1ないし3の整数である。}、 J_2 は、単結合又

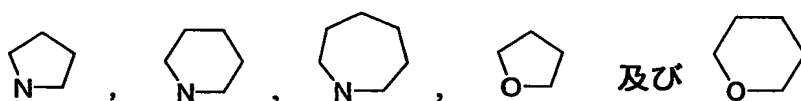
は $-(CH_2)_{k4}-$ であり{ここで、 $k4$ は、1ないし3の整数である。}、 J_3 は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-CONR_aR_b$ {ここで、 R_a 及び R_b は、上記に同じ。}、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基であり、ここで、該低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されてもよい。)、又は該環状基で置換される低級アルキル基を示し、

ここで、〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉及び〈置換基群 γ 〉は、下記の通りである。

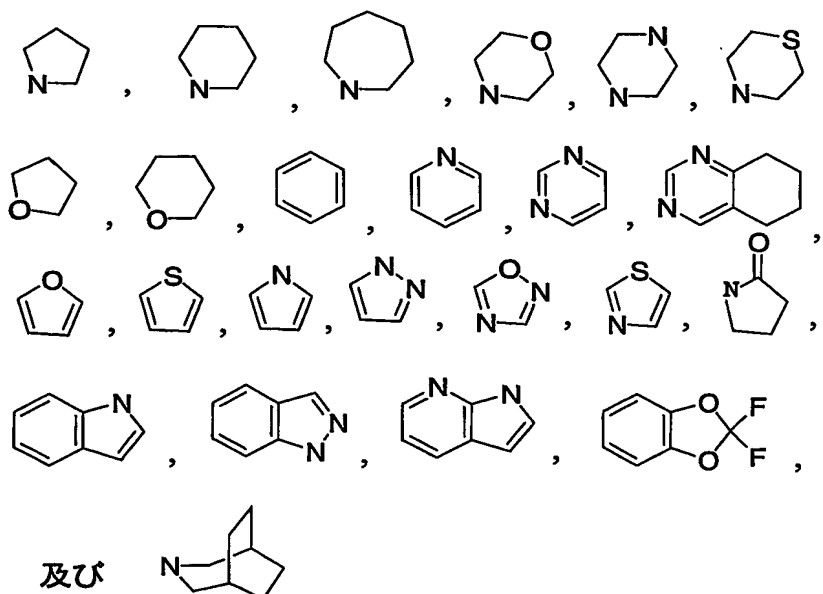
〈置換基群 α 〉:

- 10 ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルキルアミノ基、ニトロ基、及び低級アルカノイルアミノ基

- 15 〈置換基群 β_1 〉:



〈置換基群 β_2 〉:



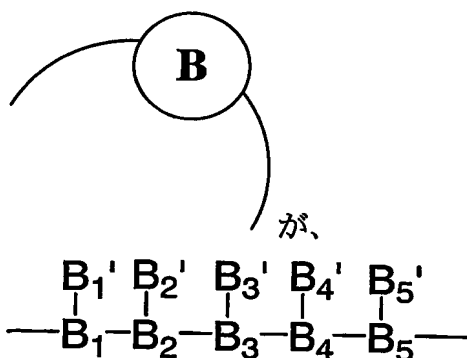
<置換基群 γ > :

C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基で置換される低級アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換される低級アルキル基、ピリジル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基（ここで、該 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されていてもよい。）]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

(i i) Xが、NH又はSであり、かつ、Yが、Oである、上記(i)記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

(i i i)



である、上記(i i)記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

(i v) B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであるか； 或いは、 B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであり、 B_3 が、N又はOである、上記(i i i)記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

(v) <置換基群 α >が、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコシアル

キル基、低級アルキルアミノ基、フッ素原子で1個ないし3個置換されたメチル基、フッ素原子で1個ないし3個置換されたメトキシ基、及びフッ素原子で1個ないし3個置換された低級アルキルアミノ基であり、

- 5 <置換基群 β_1 >が、



である、

上記 (i v) 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

- 10 (v i) B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであり、 B_3 が、Nであり、かつ、

B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のすべてが水素原子であるか；

或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち1個が低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

- 15 或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち少なくとも2個以上が、互いに他から独立して低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} （ここで、 i は、1、2、又は3である。）が B_i 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、

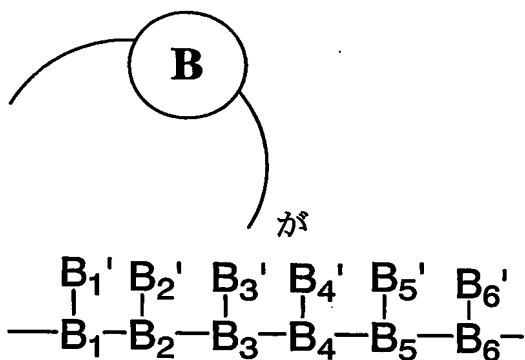
- 20 <置換基群 β_1 >から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、低級アルキル基及び<置換基群 α >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子、低級アルキル又は低級アルケニル基である、上記 (v) 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

25

(v i i) Xが、NHであり； B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであり、かつ、 B_3 が、Nであり； B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4

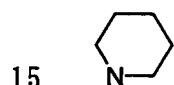
4、及び B'_5 のうち、 B'_1 及び B'_{i+2} （ここで、 i は1である。）が B_1 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、＜置換基群 β_1 ＞から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、低級アルキル基で置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子である、上記（v i）記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

(v i i i)



10 である、ここで、

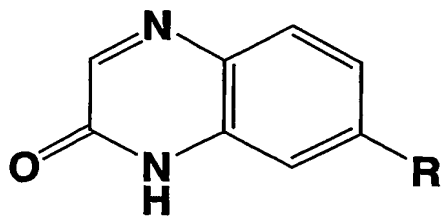
B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_5 及び B_6 が、互いに他から独立して、CHであり、 B_4 が、Nであり；そして、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、 B'_5 及び B'_6 のうち、 B'_1 及び B'_{i+3} （ここで、 i は、1又は2である。）が B_1 、 B_{i+1} 、 B_{i+2} 及び B_{i+3} と共に、



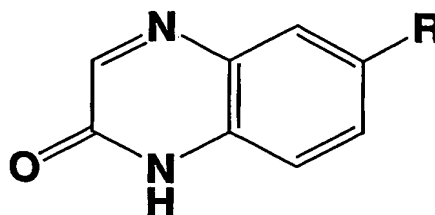
を形成し、残りがすべて水素原子である、

上記（i i）記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

（i x） Rがキノキサリノンに対して下記式：



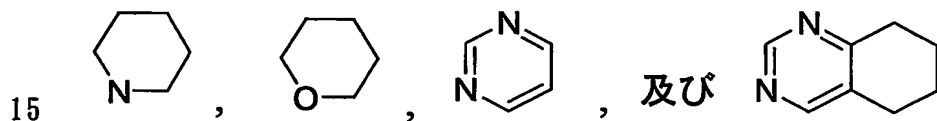
又は



で示されるように結合した、上記 (v i) ないし (v i i i) のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

- (x) R が、水素原子、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基、又は L を示すか（ここで、 R_a 及び R_b は、同一又は異なって、低級アルキル基であり、また、 $L = L_1 - L_2 - L_3$ において、 L_1 は、単結合、 $-(CH_2)_{k1}-$ 、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ 、又は $-(CH_2)_{k1}-NH-$ であり（ここで、 $k1$ は、1 又は 2 の整数である。）、 L_2 は、単結合又は $-(CH_2)_{k2}-$ であり（ここで、 $k2$ は、1 又は 2 の整数である。）、 L_3 は、低級アルコキシ基又は C_3-C_6 シクロアルキル基である。）；

或いは、＜置換基群 β_2 ＞から選択される環状基（ここで、該環状基は、低級アルキル基並びに＜置換基群 α ＞から選択される同一又は異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されてもよい。）、又は該環状基で置換される低級アルキル基を示し、ここで、＜置換基群 β_2 ＞が、



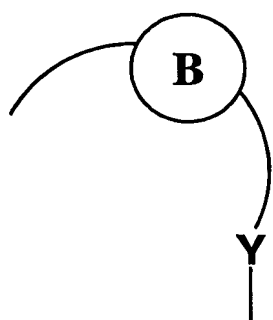
であり、＜置換基群 α ＞が、

ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、及びフッ素原子で 1 個ないし 3 個置換されたメチル基、及びフッ素原子で 1 個ないし 3 個置換されたメトキシ基

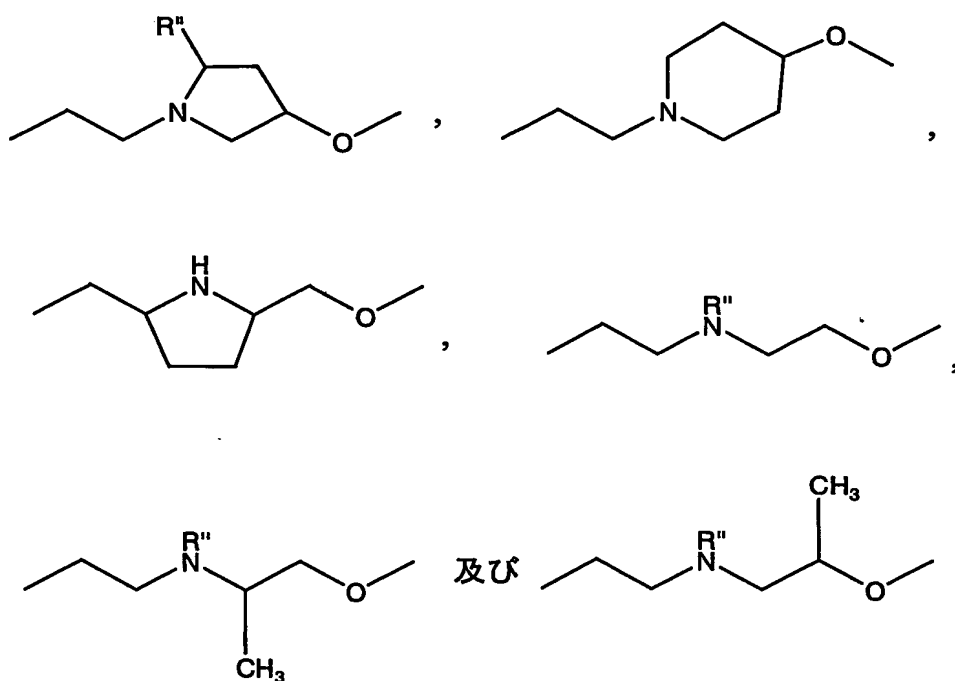
- 20 であるか；

或いは、低級アルキルアミノ基及びフッ素原子で 1 個ないし 3 個置換された低級アルキルアミノ基から選択される置換基で置換される低級アルキル基である、上記 (i x) 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

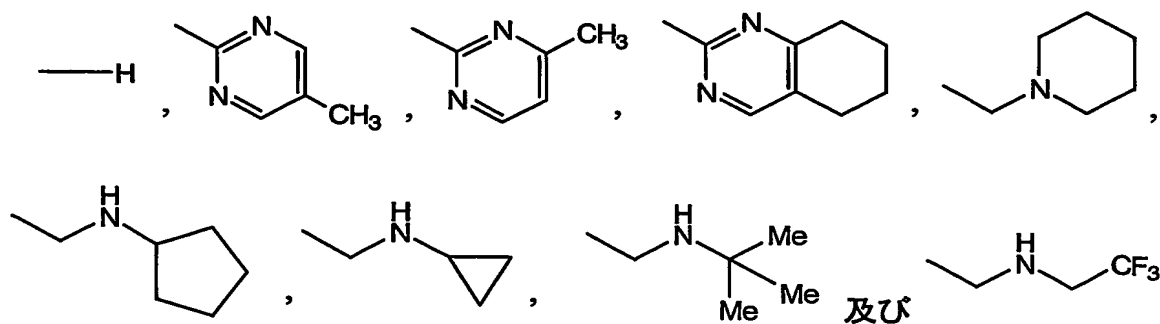
- 25 (x i)



が、



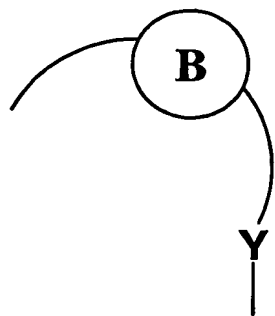
からなる群から選択され（ここで、R'' は、水素原子又はメチル基である）、か
5 つ、Rが、



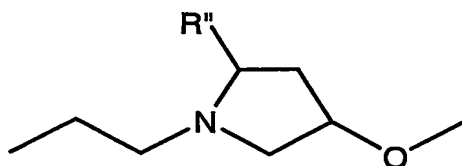
からなる群から選択される、上記（i i）記載の化合物又はその医薬上許容され

る塩若しくはエステル。

(x i i) XがNHであり、

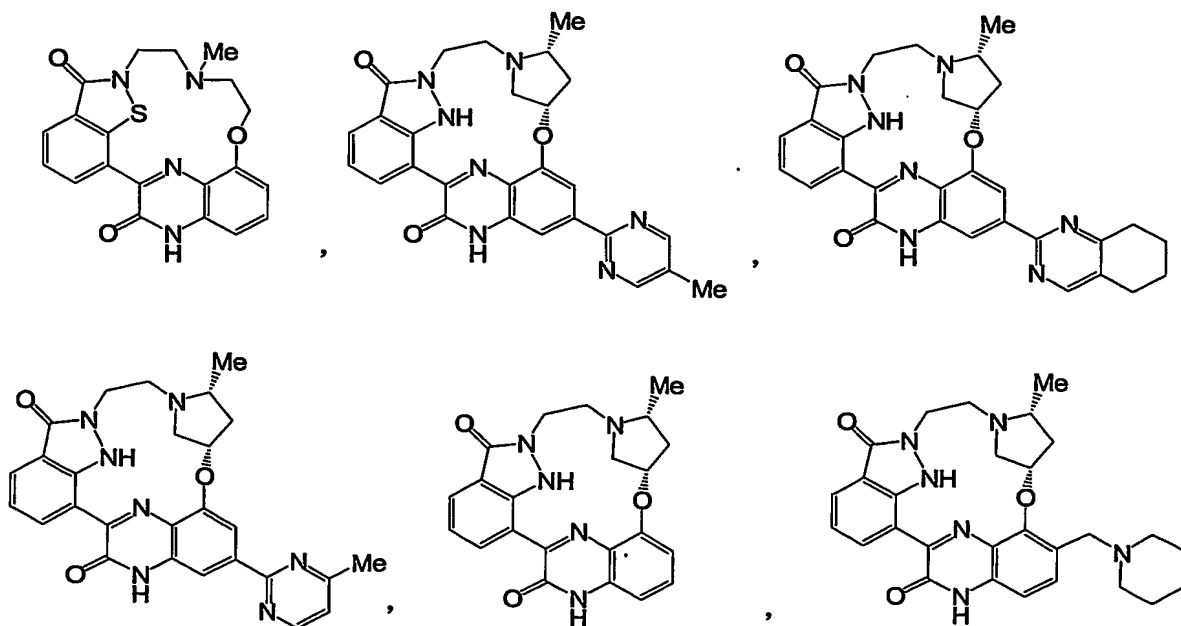


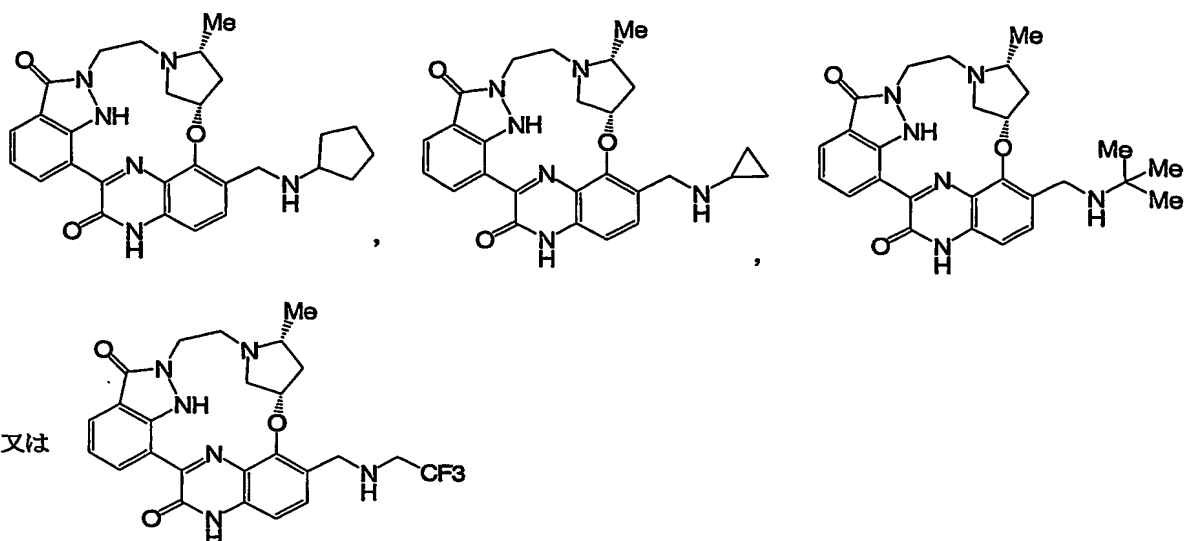
5 が、



である（ここで、R'' は、メチル基である。）、上記（x i）記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

10 (x i i i) 該キノキサリノン誘導体が、





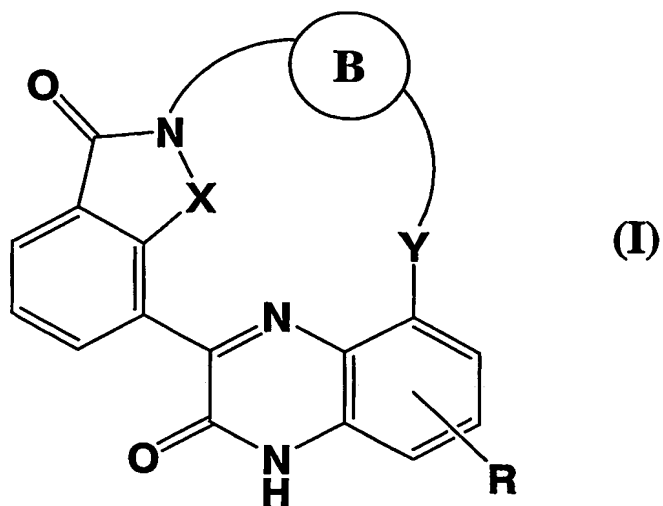
である、上記(i)記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

(x i v) 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、上記(i)記載のキノキサリノン誘導体1種以上を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。

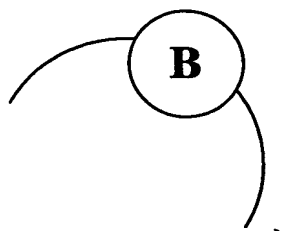
(x v) 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、上記(i)記載のキノキサリノン誘導体1種以上を有効成分として含むことを特徴とする、Cdk阻害剤。

(x v i) 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、上記(i)記載のキノキサリノン誘導体1種以上を有効成分として含むことを特徴とする、抗がん剤。

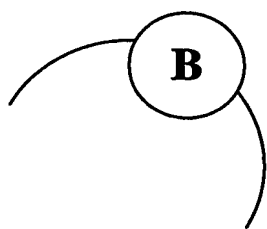
上述した通り、一般式 (I) :



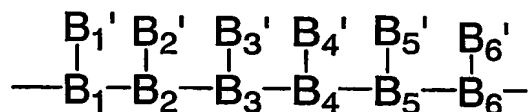
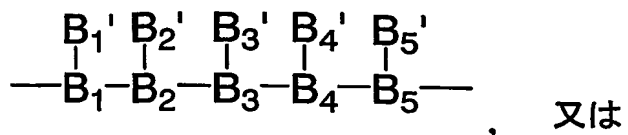
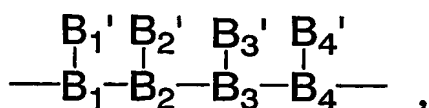
で示される化合物 (ここで、X、Y、n ;



- 5 B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n ; $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、
 及び B'_n ; R、〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉、及び
 〈置換基群 γ 〉は、上記と同義である。) において、

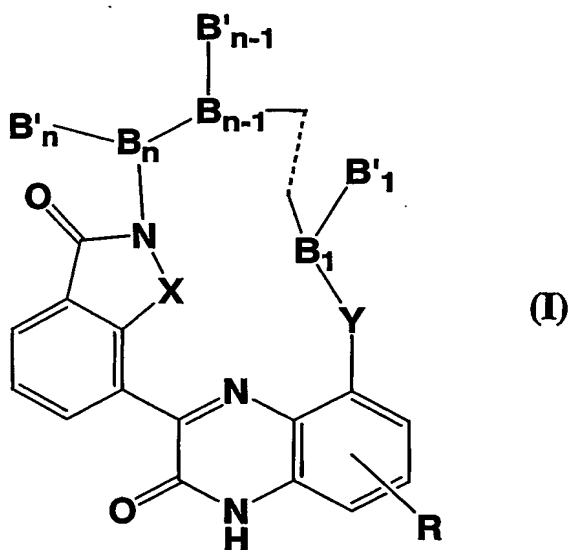


は、以下のいずれかから選択され、



であることから、

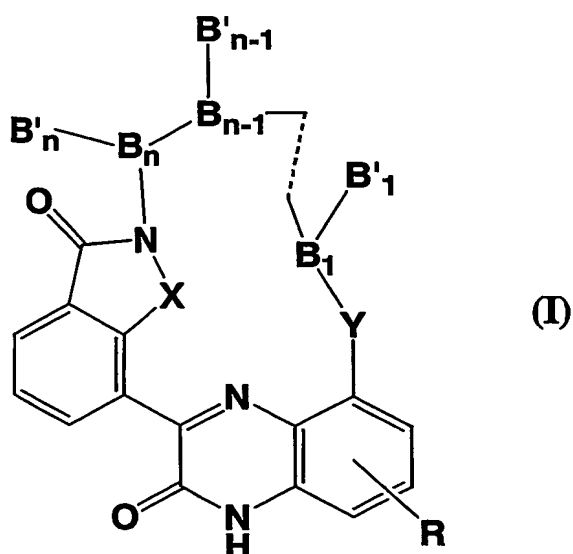
一般式 (I) で示される化合物は、次のように表現することもできる。即ち、
一般式 (I) :



で示される化合物 (ここで、X、Y、n; B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n ; $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n ; R、〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉、及び〈置換基群 γ 〉は、上記と同義である。) となる。

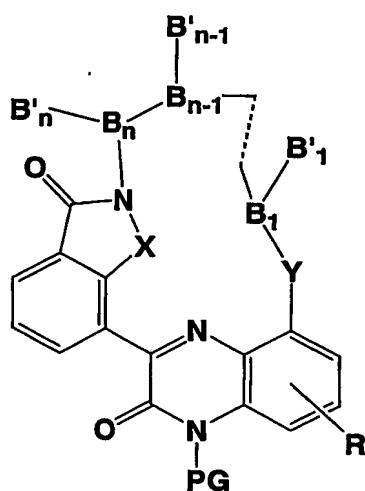
10 この新たに定義した一般式 (I) に基づいて、一般式 (I) の化合物の製造方法について以下説明する。

一般式 (I) :

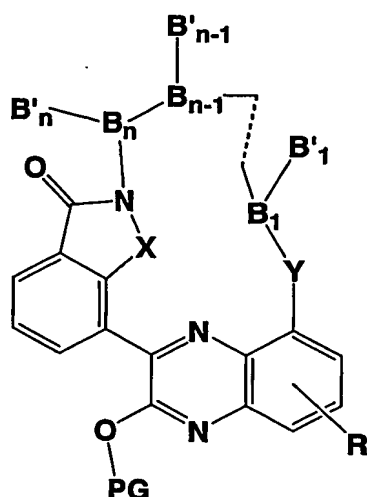


で示される化合物（ここで、 X 、 Y 、 n ； B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n ； B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n ； R 、＜置換基群 α ＞、＜置換基群 β_1 ＞、＜置換基群 β_2 ＞、及び＜置換基群 γ ＞は、上記と同義である。）

- 5 は、下記式 (II) 又は (III) で示される化合物（ここで、 X 、 Y 、 n ； B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n ； B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n ； R 、＜置換基群 α ＞、＜置換基群 β_1 ＞、＜置換基群 β_2 ＞、及び＜置換基群 γ ＞は、上記と同義であり、 PG は保護基を表す。）における保護基を除去することにより得ることができる。ここで、 PG は、例えば、4-メトキシ
- 10 ペンジル基、2, 4-ジメトキシペンジル基、ペンジル基、 t -ブチル基、メチル基、エチル基、メトキシメチル基、2-（トリメチルシリルエトキシ）メチル基などであり、好ましくはメチル基、2-（トリメチルシリルエトキシ）メチル基、メトキシメチル基である。保護基の除去は、その種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック
- 15 ク・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照]又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸を用いる加溶媒分解により行うことができる。



(II)

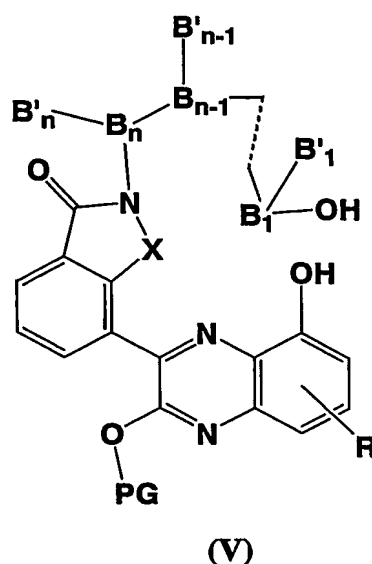
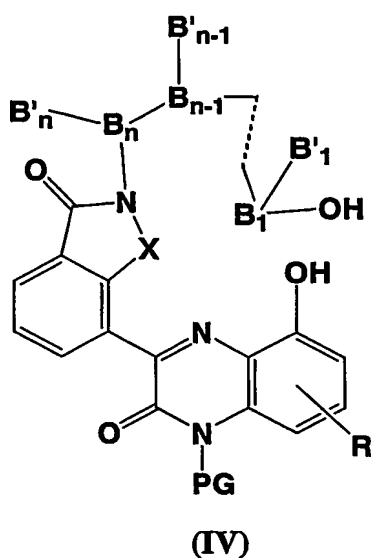


(III)

以下、上記式 (I I) 又は式 (I I I) で示される化合物の製造法を示す。

製造法 A :

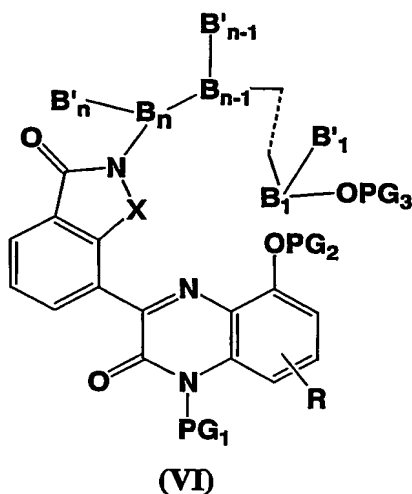
上記式 (I I) 又は (I I I) で示される化合物 (ここで、Y が酸素原子である。) は、下記式 (I V) 又は (V) で示される化合物 (ここで、X、Y、n ;
 5 B_1 、 B_2 、...、 B_{n-1} 、及び B_n ; B'_1 、 B'_2 、...、 B'_{n-1} 、
 及び B'_n ; R、<置換基群 α >、<置換基群 β_1 >、<置換基群 β_2 >、<置換基群 γ >、及び PG は、上記と同義である。) を光延反応 (Synthesis, 1981, 1) による分子内環化をして得ることができる。例えば、下記式
 10 (I V) 又は (V) で示される化合物をテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルと反応することにより合成することができる。
 この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から室温である。また、反応は、通常、1~2
 15 4時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。



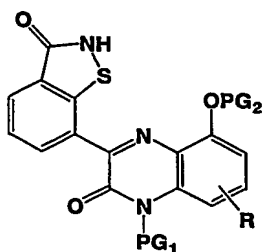
- 上記式 (IV) で示される化合物は、下記式 (VI) で示される化合物 (ここで、 n ; B_1, B_2, \dots, B_{n-1} , 及び B_n ; $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$, 及び B'_n ; R , <置換基群 α >, <置換基群 β_1 >, <置換基群 β_2 >, 及び <置換基群 γ > は、上記と同義であり; PG_1, PG_2 及び PG_3 は保護基を示し; PG_1 及び PG_2 は、同一又は異なって、4-メトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、ベンジル基、*t*-ブチル基、メチル基、エチル基、メトキシメチル基、2-(トリメチルシリルエトキシ)メチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基などであり、好ましくはメチル基、2-(トリメチルシリルエトキシ)メチル基、メトキシメチル基であり; また、 PG_3 は、水素原子、4-メトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、ベンジル基、メトキシメチル基、2-(トリメチルシリルエトキシ)メチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基などであり、好ましくは *t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基である。) から、 PG_2 または PG_3 で表される保護基を除去することにより合成することができる。保護基は、その種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シン

セシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、

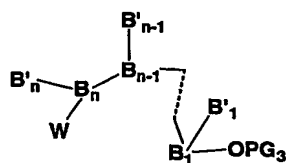
5 パラジウム炭素触媒やラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。



上記式 (VI) で示される化合物 (ここで、XがSである。) は、下記式 (VII) 及び (VIII) で示される化合物 (ここで、 n ; B_1, B_2, \dots, B_{n-1} , 及び B_n ; $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$, 及び B'_n ; R , <置換基群 α >, <置換基群 β_1 >, <置換基群 β_2 >, <置換基群 γ >, PG_1 , PG_2 及び PG_3 は、上記と同義であり、 W はメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。) を、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の塩基と反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは 100°C である。また、反応は、通常、1~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

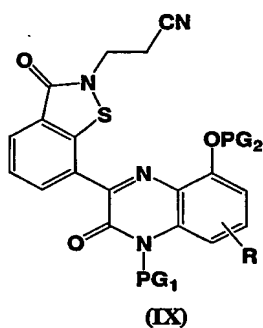


(VII)



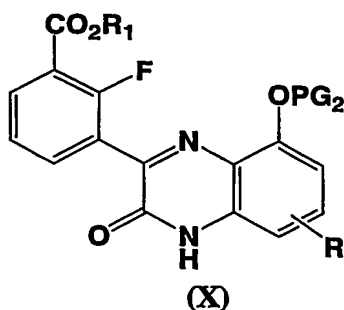
(VIII)

上記式 (VII) で示される化合物は、下記式 (IX) で示される化合物 (ここで、R、＜置換基群 α ＞、＜置換基群 β_1 ＞、＜置換基群 β_2 ＞、＜置換基群 γ ＞、PG₁ 及び PG₂ は、上記と同義である。) を、テトラヒドロフラン等の溶媒中、リチウムヘキサメチルジシラジド等の塩基と反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃～沸点であり、好ましくは室温である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、好ましくは1時間であり、反応時間は適宜増減することができる。

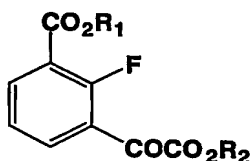


(IX)

上記式 (IX) で示される化合物は、国際公開第 02/02550 号パンフレット製造法 B-1 に記載の製法に準じて、下記式 (X) で示される化合物 (ここで、R₁ はメチル基、エチル基等の低級アルキル基を示し、R、＜置換基群 α ＞、＜置換基群 β_1 ＞、＜置換基群 β_2 ＞、＜置換基群 γ ＞、及び PG₂ は、上記と同義である。) および 2-シアノエチルアミンから合成することができる。



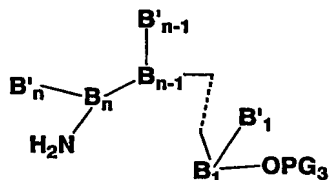
上記式 (X) で示される化合物は、下記式 (X I) で示される化合物（ここで、 R_1 及び R_2 は、同一又は異なって、メチル基、エチル基等の低級アルキル基を示す。）から、国際公開第 02/02550 号パンフレット製造法 A に準じて合成することができる。



上記式 (X I) で示される化合物は、対応する (2-フルオロ-3-ヨードフェニル) オキソ酢酸エステルを、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒にメタノール、エタノール等のアルコール類を加えた混合溶媒中で、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン等の配位子と酢酸パラジウム (I I) 等のパラジウム触媒とトリエチルアルミン等の塩基存在下、一酸化炭素と反応することにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、50℃から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

上記式 (V I) で示される化合物（ここで、XがSである。）は、上記の方法に加え、国際公開第 02/02550 号パンフレット製造法 B-1 に記載の製法に準じて上記式 (X) および下記式 (X I I) で示される化合物（ここで、n ; B

1、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n ； B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n ；〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉、〈置換基群 γ 〉及び PG_3 は、上記と同義である。) から合成することができる。

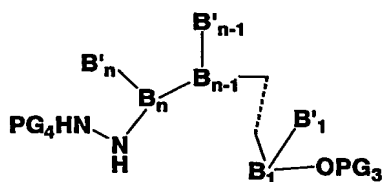


(XII)

5

上記式 (V I) で示される化合物 (ここで、XがNHである。) は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-2bに記載の製法に準じ、上記式 (X) および下記式 (X I I I) で示される化合物 (ここで、 n ； B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n ； B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n ；〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉、〈置換基群 γ 〉及び PG_3 は、上記と同義であり； PG_4 はt-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチルなどであり、好ましくはt-ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニルである。) から合成することができる。

10



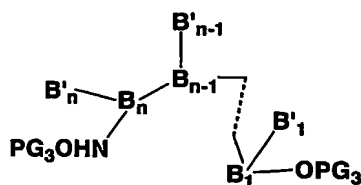
(XIII)

15

上記式 (V I) で示される化合物 (ここで、XがOである。) は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-3に記載の製法に準じ、上記式 (X) および下記式 (X I V) で示される化合物 (ここで、 n ； B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n ； B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n ；〈置換

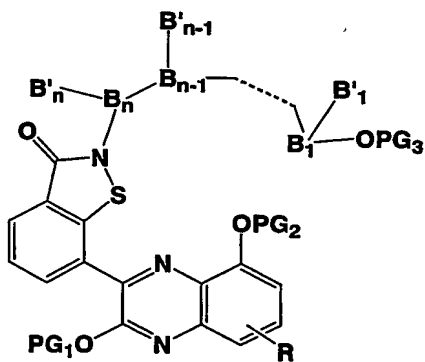
20

基群 α 、 \langle 置換基群 β_1 \rangle 、 \langle 置換基群 β_2 \rangle 、 \langle 置換基群 γ \rangle 及び PG_3 は、上記と同義である。) から合成することができる。



(XIV)

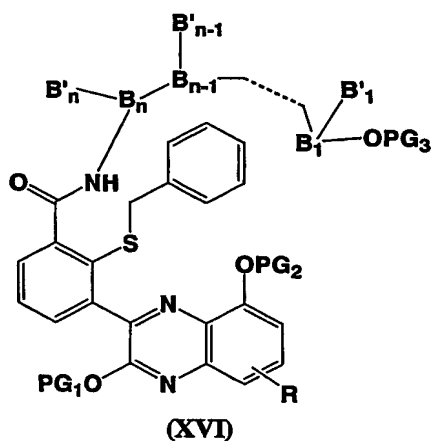
5 上記式 (V) で示される化合物 (ここで、XがSである。) は、国際公開第 0
2/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法に準じて、下記式(XV)
で示される化合物 (ここで、n; B₁、B₂、...、B_{n-1}、及びB_n; B'
1、B'₂、...、B'_{n-1}、及びB'_n; R、〈置換基群α〉、〈置換基群
β₁〉、〈置換基群β₂〉、〈置換基群γ〉、PG₁、PG₂及びPG₃は、上記と
10 同義である。) から合成することができる。



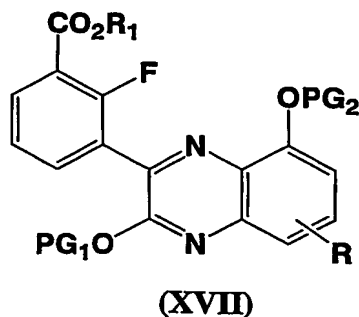
(XV)

上記式 (XV) で示される化合物は、国際公開第 02/02550 号パンフレット製造法 B-1 に記載の製法により、下記式 (XVI) で示される化合物 (ここで、 n ; B_1, B_2, \dots, B_{n-1} , 及び B_n ; $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$, 及び B'_n ; R , \langle 置換基群 α \rangle , \langle 置換基群 β_1 \rangle , \langle 置換基群 β_2 \rangle , \langle 置換基群 γ \rangle , PG_1, PG_2 及び PG_3 は、上記と同義である。) から合成することができる。あるいは、上記式 (XV) で示される化合物は、国際公開

第02/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法を改良した以下の方法、すなわち、下記式(XVI)で示される化合物を、塩化メチレン等の溶媒中、N-メチルピロリジン、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、塩化スルフルリルと反応させることによって合成できる。この場合において、反応温度は、
 5 使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、-78℃から-50℃である。また、反応は、通常、10~60分間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

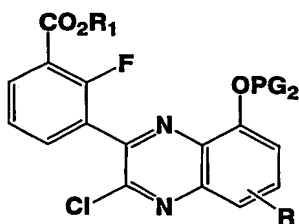


上記式(XVI)で示される化合物は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法に準じて、下記式(XVII)で示される化合物
 10 (ここで、R、〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉、〈置換基群 γ 〉、 R_1 、 PG_1 及び PG_2 は、上記と同義である。)から合成することができる。



上記式(XVII)で示される化合物は、下記式(XVIII)で示される化合物
 15 (ここで、R、〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉、〈

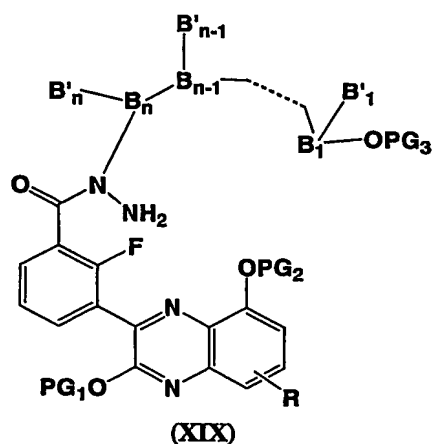
置換基群 γ 、 R_1 及び PG_2 は、上記と同義である。) を、テトラヒドロフラン
 やメタノール等の溶媒中、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド
 と反応することにより合成することができる。この場合において、反応温度は、
 5 から 50℃ であり、好ましくは室温である。また、反応は、通常、1～24 時間
 で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。



(XVIII)

上記式 (XVII) で示される化合物は、上記式 (X) で示される化合物を、
 塩化チオニル及び N, N-ジメチルホルムアミドと反応させることにより合成す
 10 ることができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じ
 て適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり好ましくは
 沸点である。また、反応は、通常、10～60 分間で完結するが、反応時間は適
 宜増減することができる。

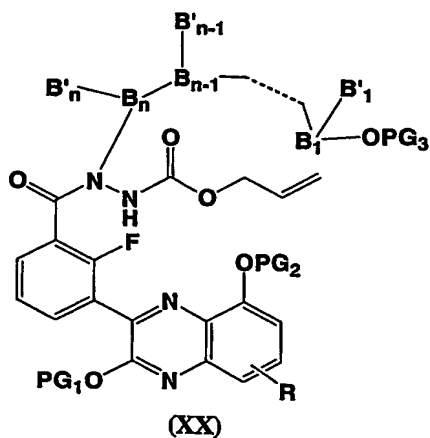
15 上記式 (V) で示される化合物 (ここで、X が NH である。) は、国際公開第
 02/02550 号パンフレット製造法 B-2b に記載の製法に準じて、下記式
 (XIX) で示される化合物 (ここで、 n ; B_1, B_2, \dots, B_{n-1} , 及
 び B_n ; $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$, 及び B'_n ; R , <置換基群 α
 >, <置換基群 β_1 >, <置換基群 β_2 >, <置換基群 γ >, PG_1 , PG_2 及び P
 20 G_3 は、上記と同義である。) から合成することができる。



上記式 (XIX) で示される化合物は、国際公開第 02/02550 号パンフレット製造法 B-2b に記載の製法に準じて、上記式 (XVII) で示される化合物と上記式 (XIII) で示される化合物から合成することができる。あるいは、

5 上記式 (XIX) で示される化合物は、下記式 (XX) で示される化合物（ここで、 n ； B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n ； $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n ； R 、〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉、〈置換基群 γ 〉、 PG_1 、 PG_2 及び PG_3 は、上記と同義である。）を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等のパラジウム触媒、ジ

10 エチルアミンおよびギ酸等の求核剤とテトラヒドロフラン等の溶媒中で反応させることによって合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、 0°C から室温である。また、反応は、通常、1～24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。



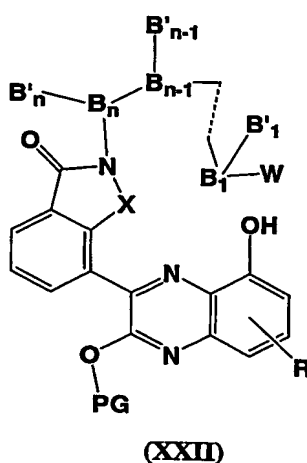
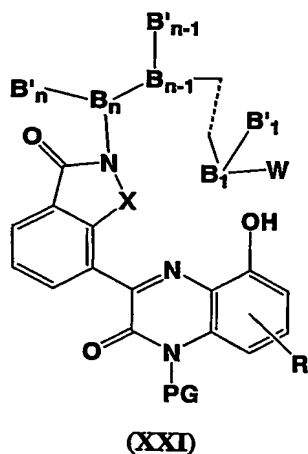
上記式 (X X) で示される化合物は、国際公開第 0 2 / 0 2 5 5 0 号パンフレット製造法 B - 2 b に準じて、上記式 (X V I I) で示される化合物と上記式 (X I I I) で示される化合物 (ここで、 PG_4 がアリルオキシカルボニルである。) から合成することができる。

5

製造法 B :

上記式 (I I) 又は (I I I) で示される化合物 (ここで、Y が酸素原子である。) は、下記式 (X X I) 又は (X X I I) で示される化合物 (ここで、X、 n ; B_1 、 B_2 、...、 B_{n-1} 、及び B_n ; B'_1 、 B'_2 、...、 B'_{n-1} 、及び B'_n ; R、〈置換基群 α 〉、〈置換基群 β_1 〉、〈置換基群 β_2 〉、〈置換基群 γ 〉、及び PG は、上記と同義であり、W は、ヨウ素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基などの脱離基を示す。) を、N, N - ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、炭酸カリウム等の塩基と反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から 100℃ であり、好ましくは 60℃ ~ 80℃ である。また、反応は、通常、1 ~ 24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

15

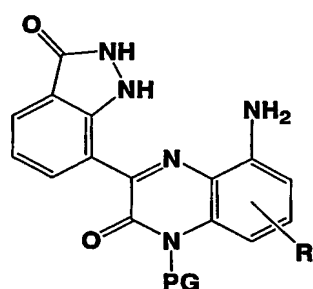


上記式 (X X I) 又は (X X I I) で示される化合物は、上記製造法 A に準じて合成することができる。

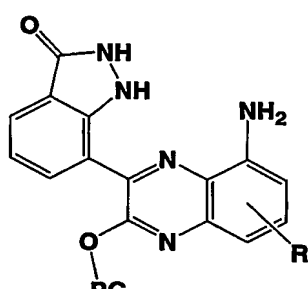
20

製造法C：

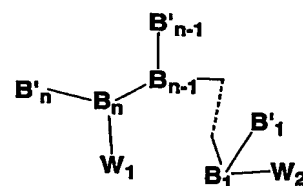
上記式 (I I) 又は (I I I) で示される化合物 (ここで、XがNHであり、Yが窒素原子である。) は、下記式 (X X I I I) 又は (X X I V) で示される化合物と下記式 (X X V) で示される化合物 (ここで、X、n； B_1, B_2, \dots, B_{n-1} 、及び B_n ； $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び B'_n ； R、＜置換基群 α ＞、＜置換基群 β_1 ＞、＜置換基群 β_2 ＞、＜置換基群 γ ＞、及び PG は、上記と同義であり、 W_1 及び W_2 は、同一又は異なって、ヨウ素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基などの脱離基を示す。) を、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは $60^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ である。また、反応は、通常、 $10 \sim 60$ 分間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。



(XXIII)



(XXIV)



(XXV)

上記式 (X X I I I) 又は (X X I V) で示される化合物は、上記製造法A及び国際公開第02/02550号パンフレット製造法に準じて合成することができる。

Rの導入あるいは変換は上述の合成中間体のいずれかの段階で行うことができる。以下に、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物におけるRの導入あるいは変換について説明する。

上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがメチル基

- である。)は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがヒドロキシメチル基である。)から合成することができる。すなわち、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがメチル基である。)は、そのヒドロキシメチル基をメタンスルホニルオキシメチル基あるいはクロロメチル基等に変換した後、遷移金属触媒を用いた接触水素化等を行なうことにより合成することができる。また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがメタンスルホニルオキシメチル基である。)を、テトラヒドロフラン、メタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中、10%パラジウム炭素触媒等の遷移金属触媒存在下、水素雰囲気下で反応させることにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがメチル基である。)を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。
- 15 また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがビニル基である。)は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。)から、合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。)を、トルエン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、好ましくはトルエン中、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等のパラジウム触媒存在下、トリブチルビニルスズと反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがビニル基である。)を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは80℃~100℃である。また、反応は、通常、1~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。
- 25

上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、RがN-アル

- キル低級アルカノイルアミノ基である。)は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。) から、合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。) を、トルエン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、好ましくは1、4-ジオキサン中、4、5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン等のホスフィンとトリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加体等のパラジウム触媒と炭酸セシウム等の塩基存在下、2-ピロリジノン等のアミドと反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、
- 10 RがN-アルキル低級アルカノイルアミノ基である。)を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは60℃～120℃である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。
- 15 上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが (ジアルキル) アミノメチル基あるいは、(モノアルキル) アミノメチル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがヒドロキシメチル基である。) から合成することができる。すなわち、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが (ジアルキル) アミノ
- 20 メチル基あるいは、(モノアルキル) アミノメチル基である。) は、そのヒドロキシメチル基をメタンスルホニルオキシメチル基あるいはクロロメチル基等に変換した後、ジアルキルアミンあるいは、(モノアルキル) アミンとアルキル化反応を行なうか、または酸触媒の存在下ジアルキルアミンとアルキル化反応を行なうことにより合成することができる。前者の方法では、上記式 (I I) あるいは
- 25 (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがヒドロキシメチル基である。) を、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、酢酸エチル等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、塩化メタンスルホニルと反応すること

- により、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がメ
タンスルホニルオキシメチル基である。) を得る。この場合において、反応温度
は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から室温であ
る。また、反応は、通常、1～2時間で完結するが、反応時間は適宜増減するこ
とができる。さらに、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (こ
5 ここで、R がメタンスルホニルオキシメチル基である。) を、クロロホルム、塩化
メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭
酸カリウム等の無機塩基存在下、ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジ
ン、ジエチルアミン等のジアルキルアミンあるいは、シクロペンチルアミン、t
10 ーブチルアミン等の (モノアルキル) アミンと反応させることにより、上記式 (I
I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が (ジアルキル) アミノ
メチル基あるいは、(モノアルキル) アミノメチル基である。) を合成すること
ができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応
溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点である。
15 また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減すること
ができる。後者の方法では、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合
物 (ここで、R がヒドロキシメチル基である。) を、クロロホルム、塩化メチレ
ン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、
酢酸エチル、トルエン等の溶媒中、酢酸、塩酸、硫酸、4-トルエンスルホン酸
20 等の酸触媒存在下、ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、ジエチル
アミン等のジアルキルアミンと反応させることにより、上記式 (I I) あるいは
(I I I) で示される化合物 (ここで、R が (ジアルキル) アミノメチル基であ
る。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原
料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用
25 いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1～3日間で完結するが、反応時
間は適宜増減することができる。

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が 2
-[(ジアルキル) アミノ]エチル基である。) は、対応する上記式 (I I) ある

いは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がビニル基である。製造法は前述した通りである。) に対するジアルキルアミノ基の付加反応により合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がビニル基である。) を封管中、ピロリジン等のジアルキルアミンを溶媒とし、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、100℃～150℃、好ましくは、120℃にて反応を行うことにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が2-[(ジアルキル) アミノ] エチル基である。) を合成することができる。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がアルコキシカルボニル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が臭素原子である。) から、合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が臭素原子である。) を、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒にメタノール、エタノール等のアルコール類を加えた混合溶媒中で、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン等の配位子と酢酸パラジウム (I I) 等のパラジウム触媒と炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、一酸化炭素と反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がアルコキシカルボニル基である。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、50℃から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がアミノ基である) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が臭素原子である。) から、合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が臭素原子である。) を、

トルエン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、好ましくはトルエン中、トリス（ベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加体等のパラジウム触媒と（R）-（+）-2，2'-ビス（ジ-4-トリルホスフィノ）-1，1'-ピナフチル等のホスフィンとナトリウムt-ブトキシド等の塩基存在下、N-メチルピペラジン、ピペリジン、モルホリン等のジアルキルアミンと反応することにより、上記式（I I）あるいは（I I I）で示される化合物（ここで、Rがジアルキルアミノ基である。）を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは60℃～120℃である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

また、上記式（I I）あるいは（I I I）で示される化合物（ここで、Rがヒドロキシカルボニル基である。）は、対応する上記式（I I）あるいは（I I I）で示される化合物（ここで、Rがアルコキシカルボニル基である。）を、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水溶液と反応させることにより、合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点であり好ましくは室温である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

また、上記式（I I）あるいは（I I I）で示される化合物（ここで、Rがヒドロキシメチル基である。）は、対応する上記式（I I）あるいは（I I I）で示される化合物（ここで、Rがヒドロキシカルボニル基である。）の還元反応により合成することができる。例えば、上記式（I I）あるいは（I I I）で示される化合物（ここで、Rがヒドロキシカルボニル基である。）を、テトラヒドロフラン等の溶媒中、N、N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、ベンゾトリアゾー1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート等の縮合剤と0℃～室温で5分～1時間反応させた後、テトラヒドロ

ホウ酸リチウム等の還元剤と反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、Rがヒドロキシメチル基である。）を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から室温である。また、反応は、通常、10分～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、Rがアルコキシメチル基である。）は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、Rがヒドロキシメチル基である。）のアルキル化により合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、Rがヒドロキシメチル基である。）を、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド等の無機塩基存在下、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル等のアルキル化剤と反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、Rがアルコキシメチル基である。）を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは室温である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、Rは、キノキサリノン骨格に対して、その炭素原子で結合する芳香族環基あるいは芳香族複素環基である。）は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、Rが臭素原子である。）から、合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、Rが臭素原子である。）を、1, 2-ジメトキシエタン-水、トルエン-水、1, 4-ジオキサン-水、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン-水中、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム触媒と炭酸カリウム等の塩基存在下、ピリミジン-5-ボロン酸等のボロン

酸と反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rは、キノキサリノン骨格に対して、その炭素原子で結合する芳香族環基あるいは芳香族複素環基である。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは60℃～120℃である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rは、キノキサリノン骨格に対して、その窒素原子で結合する芳香族複素環基である) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。) から、合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。) を、トルエン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、好ましくは1,4-ジオキサン中、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン等のホスフィンとトリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加体等のパラジウム触媒と炭酸セシウム等の塩基存在下、インドール等のヘテロ芳香環と反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rは、キノキサリノン骨格に対して、その窒素原子で結合する芳香族複素環基である) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは60℃～120℃である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

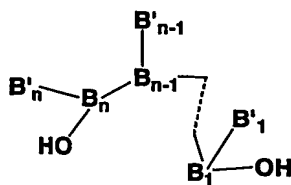
また、その他のR (例えば、エチル基等の低級アルキル基、脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基、キノキサリノン骨格に対して窒素原子で結合する脂肪族複素環基等) についても上記の方法に準じて合成することができる。

なお、本発明に関わる一般式(I)の化合物の製造に際し使用する原料化合物、試薬、(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)オキソ酢酸エステルおよび上記式(VIII)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XXV)で示される化合物は公知化合物であるか、あるいは公知化合物を利用して、それ自体公知の方法で製造することができる。

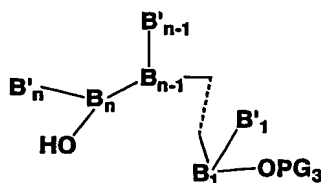
以下、(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)オキソ酢酸エステルおよび上記式(VIII)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XXV)で示される化合物について説明する。

(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)オキソ酢酸エステルは、市販の2-フルオロ-1-ヨードベンゼンに、低温下テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基を反応させた後、得られたリチオ体にクロロオキソアセテート誘導体またはシュウ酸ジエステルを反応させて合成することができる。

上記式(VIII)で示される化合物は、下記式(XXVI)で示されるジオール体(ここで、 n ; B_1, B_2, \dots, B_{n-1} , 及び B_n ; $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$, 及び B'_n ; \langle 置換基群 α \rangle , \langle 置換基群 β_1 \rangle , \langle 置換基群 β_2 \rangle , \langle 置換基群 γ \rangle は、上記と同義である。また、このジオール体は、市販品として入手可能であるか、または、対応するジエステル、ジカルボン酸等の公知化合物から水素化リチウムアルミニウムによる還元等の公知の方法により合成することができる。)から合成することができる。すなわち、下記式(XXVI)で示されるジオール体の一方の水酸基に保護基を導入し、下記式(XXVII)で示される化合物(ここで、 n ; B_1, B_2, \dots, B_{n-1} , 及び B_n ; $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$, 及び B'_n ; \langle 置換基群 α \rangle , \langle 置換基群 β_1 \rangle , \langle 置換基群 β_2 \rangle , \langle 置換基群 γ \rangle 及び PG_3 は、上記と同義である。)に導いた後、もう一方の水酸基を、トリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メタンスルホン等と反応させることにより合成することができる。



(XXVI)



(XXVII)

上記式 (X I I) で示されるアミノアルコール誘導体は、市販品として入手することができ、また、市販のアミノアルコールの水酸基に保護基を導入することにより合成することができる。あるいは、上記式 (X I I) で示されるアミノアルコール誘導体は、上記式 (V I I I) で示される化合物の脱離基Wを、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、アジ化ナトリウム等を用いてアジド基と置換した後、パラジウム触媒を用いた接触水素化等によりアジド基をアミノ基に還元することで合成することができる。

上記式 (X I I I) で示されるヒドラジン誘導体は、市販のアルデヒドまたはケトン、あるいは上記式 (X X V I I) で示される化合物の水酸基を、三酸化硫黄ピリジン錯体等を用い酸化した後、得られるアルデヒドまたはケトンから合成することができる。すなわち、これら化合物のカルボニル基をヒドラジド基とした後、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、4-トルエンスルホン酸あるいは塩化亜鉛等の酸の存在下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム等の還元剤を反応させることで合成することができる。

上記式 (X I V) で示されるヒドロキシルアミン誘導体は、市販のオキシムを上述の方法に準じて還元することで得られるヒドロキシルアミンの2つの水酸基に保護基を導入することで合成することができる。

上記式 (X X V) で示されるジハロゲン化アルキル誘導体またはジスルホン酸エステル誘導体は、市販品として入手可能であるか、または、上記式 (X X V I) の2つの水酸基を塩化メタンスルホン酸等によりジスルホン酸エステルに変換することで合成することができる。さらに、このジスルホン酸エステルを、ジメチ

ルホルムアミド等の極性溶媒中ヨウ化ナトリウム等と反応させ、対応するジハロゲン化アルキル誘導体に変換することができる。

- 以下、上記製造方法により調製された新規キノキサリノン誘導体のCdk阻害作用（サイクリンD2-Cdk4阻害作用とサイクリンD2-Cdk6阻害作用について例示する）、及び5-ブromo-2'-デオキシウリジン（5-Bromo-2'-deoxyuridine: BrdU）取り込み阻害作用を示す。

Cdk4阻害作用

10 (1) サイクリンD2-Cdk4の精製

まず、Cdk4およびその活性化因子サイクリンD2それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD2-Cdk4活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した〔ジ・エンボ・ジャーナル（EMBO J.）、第15巻、7060-7069頁、（1996年）〕。

(2) サイクリンD2-Cdk4の活性測定

サイクリンD2-Cdk4の活性測定において、基質はRBタンパク質のアミノ酸775番から787番に相当する合成ペプチド（Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg）を用いた〔ジ・エンボ・ジャーナル（EMBO J.）、第15巻、7060-7069頁、（1996年）〕。

反応は北川等の方法〔オンコジーン（Oncogene）、第7巻、1067-1074頁、（1992年）〕を一部改変して行った。反応液量は21.1μLで、反応バッファー（Rバッファー）の組成は20mMトリス-塩酸バッファー（pH7.4）／10mM塩化マグネシウム／4.5mM2-メルカプトエタノール／1mMエチレングリコールビス（β-アミノエチルエーテル）-N,N,N',N'-テトラアセチックアシッド（EGTA）で、そこに精製したサイク

リンD2-Cdk4と100 μ Mの基質ペプチドと50 μ Mの非標識アデノシン三リン酸(ATP)および1 μ Ciの[γ -33P]標識ATP(2000-4000 Ci/mmol)を添加して、30℃で45分間反応させた。その後、

- 5 基質ペプチドをP81ペーパーフィルター96ウェルプレートに吸着させた後、75 mMリン酸バッファーで数回洗浄し、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。[γ -33P]標識ATPは第一化学薬品社から購入した。

- 10 被検化合物の反応系への添加は、まず化合物のジメチルスルホキシド(DMSO)希釈系列を調製し、それを1.1 μ L加えることで行った。反応系へDMSOを1.1 μ L加えたものを対照とした。

本発明に係る化合物の代表化合物として以下の実施例化合物を選択し、この化合物のサイクリンD2-Cdk4活性に対するIC₅₀値を求めた。その結果を下記の表に示す。

15 表1

実施例記載の化合物(以下、その番号で示す。)	IC ₅₀ (nM)
[1]	3.6
[4]	2.5
[5]	4.3
[6]	2.9
[7]	3.5
[8]	6.1
[9]	11
[10]	6.3
[11]	12
[12]	11
[14]	2.2
[20]	1.6
[23]	2.1
[25]	8.2
[28]	16
[31]	6.4
[32]	9
[34]	12
[35]	12
[36]	34

[37]	17
[38]	12
[39]	6.9
[45]	14
[46]	3.1
[48]	3.6
[51]	6.1
[54]	8.5
[55]	7.9
[56]	9.2
[65]	6.9
[71]	13
[80]	1.7
[83]	2
[84]	6.2
[85]	6.7
[86]	2.7
[87]	2.6
[89]	2.7
[90]	3.7
[91]	3.2
[92]	2.8
[94]	3.6
[95]	4.1
[99]	5.2
[100]	2.4
[102]	1.4
[104]	1.6
[107]	7.7
[111]	5.5
[118]	14
[122]	2.5
[123]	9.6
[124]	8.2
[125]	15
[126]	9.4
[127]	11
[128]	3.5
[129]	4.9
[130]	6.5
[131]	8.2
[134]	6.4
[135]	2.5
[136]	3.2
[137]	3.4

[138]	4.2
[139]	3
[140]	3
[141]	26
[142]	15
[143]	2.2
[144]	2.9
[145]	2.7
[146]	5.2

この結果から本発明に係る化合物が強いサイクリンD2-Cdk4阻害活性を有することは明らかである。

5 Cdk6阻害作用

(1) サイクリンD2-Cdk6の精製

サイクリンD2-Cdk4と同様に、Cdk6及びその活性化因子サイクリンD2それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それらを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD2-Cdk6活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した。

(2) サイクリンD2-Cdk6の活性測定

サイクリンD2-Cdk6の活性測定において、基質は合成ペプチド (Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg) を用いた。

反応は北川等の方法 [オンコジーン (Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)] を一部改変して行った。反応液量は21.1 μ Lで、Rバッファーに精製したサイクリンD2-Cdk6と100 μ Mの基質ペプチドと50 μ Mの非標識ATP及び1.5 μ Ciの [γ -33P] 標識ATP (2000-4000 Ci/mmol) を添加して30℃で40分間反応させた。その後、10 μ Lの350 mMリン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーフィルター96ウェルプレートに吸着させた後、75 mMリン酸バッファーで洗浄し、その放射活性を液体シンチレ

ーションカウンターで測定した。

本発明に係る化合物の反応系への添加は、まず化合物のDMSO希釈系列を調製し、それを1.1 μ L加えることで行った。反応系へDMSOを1.1 μ L加えたものを対照とした。

- 5 本発明に係る化合物の代表化合物として化合物[11]、[51]および[134]を選択し、この化合物のサイクリンD2-Cdk6活性に対するIC₅₀値を求めた。その結果を下記の表に示す。

表2

実施例記載の化合物(以下、その番号で示す。)	IC ₅₀ (nM)
[11]	24
[51]	25
[134]	12

- 10 この結果から本発明に係る化合物が強いサイクリンD2-Cdk6阻害活性を有することは明らかである。

以上より、本発明に係る化合物は、強いCdk阻害活性を有することから、Cdk阻害剤として有用である。また、該Cdk阻害剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。

15

5-ブロモ-2'-デオキシウリジン (5-Bromo-2'-deoxyuridine: BrdU) 取り込み阻害作用

- 増殖中の細胞は細胞周期のS期にDNA複製をおこない、G2期を経てM期で娘細胞に分裂する。そこで、細胞増殖の指標の一つとして、DNA複製中の細胞
- 20 において新たに合成されるDNAに取り込まれるBrdUを定量する方法がある
- [ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ (J. Immunol. Methods)、第82巻、169-179頁、(1985年)；ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ (J. Immunol. Methods)、第106巻、95-100頁、(1988年)；サイトメトリー (Cytometry)、
- 25 第14巻、640-648頁、(1993年)]。そこで、本発明に係る化合物の癌細胞増殖に対する作用を調べるためにBrdU取り込み阻害作用を測定した。

(1) 細胞培養の方法

ヒト大腸癌由来細胞株HCT116は10%ウシ胎児血清添加ダルベッコ変法イーグル培地を細胞培養用培地として用い、37℃で5%CO₂存在下、飽和水蒸気的环境下で培養した。

5 (2) BrdU取り込み阻害作用の測定

HCT116細胞を2.5×10³個含む細胞培養用培地100μLずつを96ウェル細胞培養用ディッシュに分注し一晩前培養した。翌日、まず本発明に係る化合物のDMSO溶液からDMSOによる希釈系列を調製した。次いでその希釈系列あるいは化合物非添加対照用としてDMSOのみを細胞培養用培地に1%
10 添加した。最後に、96ウェルディッシュで前培養した細胞に、化合物あるいはDMSOのみを添加した細胞培養用培地を100μLずつ添加し12時間培養した。

BrdU取り込みの定量は、Cell Proliferation ELISA, BrdU (chemiluminescence) (ロシュ・ダイアグノ
15 スティックス株式会社)を用いて行った。まず、化合物を添加して12時間培養した細胞に10x濃縮のBrdU標識用試薬を20μLずつ添加し37℃で1時間パルス標識したのち培養液を除去した。次にFixDenat溶液を加えて室温で30分間インキュベートすることで細胞の固定とDNA変性を行った。FixDenat溶液を除去後、ペルオキシダーゼ標識抗BrdU抗体を加え室温で
20 90分間インキュベートした。洗浄用溶液で4回洗浄後、基質を添加して室温で10分間反応させ、ルミノメーターで化学発光を測定した。

本発明に係る化合物の代表化合物として化合物[11]、[12]、[39]、
[51]、[71]、[83]、[85]、[134]、および[141]を選択し、これらの化合物のBrdU取り込みに対するIC₅₀値を求めた。その結果
25 を表3に示す。

表3

実施例記載の化合物(以下、その番号で示す。)	IC ₅₀ (nM)
[11]	16
[12]	9.7
[39]	9.4

[51]	23
[71]	75
[83]	30
[85]	20
[134]	7. 8
[141]	20

本発明に係る化合物は強いB r d U取り込み阻害作用を示していることから細胞増殖阻害作用を有することは明らかで、抗がん剤（がん治療剤）として有用である。即ち、本発明に係る新規キノキサリノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む医薬組成物、或いは、本発明に係る新規キノキサリノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む抗がん剤は、がん患者の治療において有効と考えられる。また、該医薬組成物及び該抗がん剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。ここで、「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」は、賦形剤〔例えば、脂肪、蜜蝋、半固体及び液体のポリオール、天然若しくは硬化オイルなど〕； 水（例えば、蒸留水、特に、注射用蒸留水など）、生理学的食塩水、アルコール（例えば、エタノール）、グリセロール、ポリオール、ブドウ糖水溶液、マンニトール、植物オイルなど； 添加剤〔例えば、増量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色剤、調味料若しくは芳香剤、濃化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒若しくは可溶化剤、貯蔵効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は抗酸化剤〕などを意味する。

また、本発明に係る化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの固形がん等が挙げられる。ヒトの固形がんとしては、例えば、脳がん、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウィルムスがん、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などが挙げられる。

次に、上述した「その医薬上許容される塩もしくはエステル」について説明する。

本発明に係る化合物は、抗がん剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等を挙げることができる。

- 5 本発明に係る化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせで行うことができる。具体的には、本発明に係る化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液あるいは酸性溶液で中和滴定すること等が挙げられる。

- 10 本発明に係る化合物のエステルとしては、例えば、メチルエステル、エチルエステルなどを挙げることができる。これらのエステルは遊離カルボキシ基を常法に従ってエステル化して製造することができる。

本発明に係る化合物を抗がん剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

- 15 ここで、固体の製剤は、常法に従い、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類； 例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類； 例えばステアリン酸等の脂肪酸； 例えばメ
20 タケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩； 例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子； 例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩； 例えばステアリルアルコール、ペンジルアルコール等のアルコール類；
25 例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体； その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%、さらに好ましくは5～85重量%、

特に好ましくは5～30重量%の有効成分を含むことができる。

また、液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

5 特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

10 また、これらの注射剤は予め溶解したものの他、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを要時溶解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

また、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

15 本発明に係る化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位及び患者の病状によって適宜増減することができる。例えば、一日当りの成人一人当りの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mg、好ましくは10ないし200mg、非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当り10ないし100mg、好ましくは10ないし30mgである。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、単回、又は2ないし5回、好ましくは2ないし3回に分けて投与することができる。

実施例

25 以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。例えば、実施例にラセミ体が挙げられる場合には、そのキラル体の発明も当然本発明に含まれる。また、参考例1～34において、式[A-1]ないし[A-34]で示される化合物の製造法を示し

た。

実施例および参考例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel₆₀F₂₅₄ (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTMC-300又はC-200 (和光純薬) 又はNH (FUJI SILYSIA CHEMICAL) を用いた。MS
5 スペクトルは、JMS-SX102A (日本電子 (JEOL)) 又はQUATTRO II (マイクロマス) を用いて測定した。NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部基準としてジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-3
10 00 (300MHz; Varian)、またはVXR-300 (300MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s : シングレット
15 d : ダブレット
dd : ダブル ダブレット
t : トリプレット
dt : ダブル トリプレット
q : クアルテット
20 m : マルチプレット
br : ブロード
J : カップリング定数
Hz : ヘルツ
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

25

実施例または参考例で用いた略語の意味を以下に示す。

TBS : t-ブチルジメチルシリル基

Ms : メタンスルホニル基

Bz : ベンゾイル基

TBDPS : t-ブチルジフェニルシリル基

All oc : アリルオキシカルボニル基

Ac : アセチル基

5 DMTr t : 4, 4'-ジメトキシトリチル基

Boc : t-ブトキシカルボニル基

SEM : 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基

Bn : ベンジル基

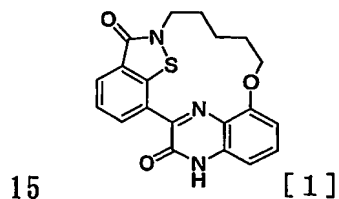
MOM : メトキシメチル基

10 Me : メチル基

Et : エチル基

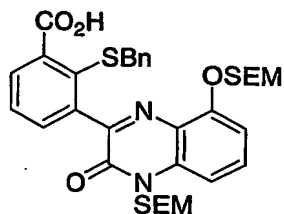
実施例 1

下記式[1] :

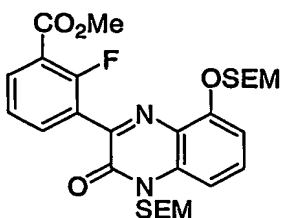


で示される化合物の合成。

(1)

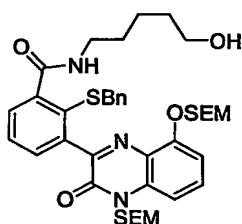


20 国際公開第02/02550号パンフレットの実施例110-2)を参考にして
合成した下記メチルエステル体9.90g (17.2mmol) :



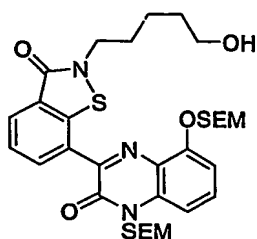
及びベンジルメルカプタン 2.63 mL (22.4 mmol) をテトラヒドロフラン 100 mL に溶かし、室温にてトリチウムヘキサメチルジシラジドを溶解した 1 M-テトラヒドロフラン溶液 22.4 mL を徐々に加えた。同温にて反応液を 30 分間攪拌した後、1 N-水酸化ナトリウム水溶液 100 mL 及びメタノール 100 mL を加え、60℃にて反応液を 150 分間攪拌した。この反応液を 0℃に冷却した後、1 N-塩酸を加え中和した。さらに、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記カルボン酸体 11.4 g を淡黄色固体として得た。

(2)



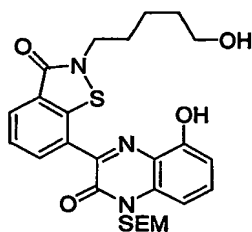
上記 (1) で得られたカルボン酸体 100 mg (151 μ mol) のクロロホルム溶液 1 mL に、トリエチルアミン 79 μ L (561 μ mol) 及び 5-アミノ-1-ペンタノール 29 mg (281 μ mol) を加えた。その後、この反応液に氷冷下、攪拌しながら塩化 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム 47 mg (281 μ mol) のクロロホルム溶液 1 mL を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。次に、この反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記アミド体 102 mg を淡黄色油状物として得た。

(3)



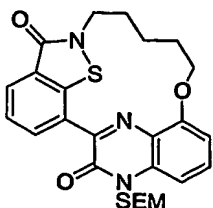
上記(2)で得られたアミド体102mg (136 μmol) をクロロホルム2mLに溶解し、0℃に冷却した後、3-クロロ過安息香酸(約80%)23mg (136 μmol)を加えた。同温にて反応液を1時間攪拌した後、トリエチルアミン114 μL (816 μmol) 及びトリクロロ酢酸無水物99 μL (544 μmol)を加えた。次に、この反応液を室温に昇温し、30分間攪拌した後、メタノール4mLを加えた。1時間加熱還流した後、反応溶液を室温にもどし、クロロホルムにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ベンゾイソチアゾロン体80mgを黄色固形物として得た。

(4)



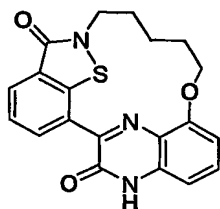
上記(3)で得られたベンゾイソチアゾロン体80mg (122 μmol) をクロロホルム2mL及びメタノール1mLに溶解し、4N-塩化水素1, 4-ジオキサン溶液3mLを加え、室温で3時間攪拌した。得られた反応液を、氷冷下、炭酸水素ナトリウム水で中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記フェノール体52mgを黄色固形物として得た。

(5)



上記(4)で得られたフェノール体10mg (19 μ mol) のテトラヒドロ
 フラン溶液1mLにトリフェニルホスフィン15mg (57 μ mol) 及びアゾ
 5 ジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液25 μ Lを加え、室温下30分間攪
 拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、
 上記環化体10mgを黄色固体として得た。

(6)



10

上記(5)で得られた環化体を4N-塩化水素1, 4-ジオキサン溶液2mL
 に溶かし、封管中100℃で2時間攪拌した。この反応溶液にジエチルエーテル
 を加えて、析出した固体をろ取し、目的化合物[1] 6.3mgを黄色固形物とし
 て得た。

15

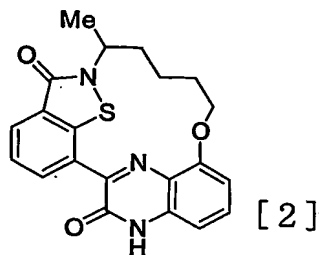
上記式[1]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.80–2.40 (6H, m), 3.79
 –3.90 (2H, m), 4.15–4.30 (2H, m), 6.81–6.9
 7 (2H, m), 7.40–7.62 (2H, m), 7.99 (1H, d, J =
 20 7.7 Hz), 9.27 (1H, d, J =7.7 Hz), 12.8 (1H, br
 s).

mass: 380 ($M+1$)⁺

実施例 2

下記式[2] :



で示される化合物の合成。

実施例 1—(1) で得られたカルボン酸体 100 mg (154 μmol) と J. Med. Chem., 25 (8) 964 (1982) を参考にして合成した 5-アミノ-1-ヘキサノールのラセミ体から、実施例 1 の方法に準じて、

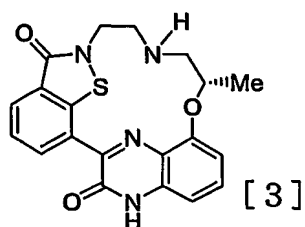
上記式[2]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.70–2.05 (3H, m), 2.20–2.65 (3H, m), 4.05–4.65 (3H, m), 6.95–6.98 (2H, m), 7.51 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.42 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 12.8 (1H, s).

mass : 394 ($\text{M}+1$)⁺

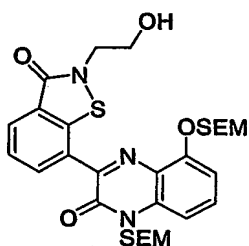
実施例 3

下記式[3] :



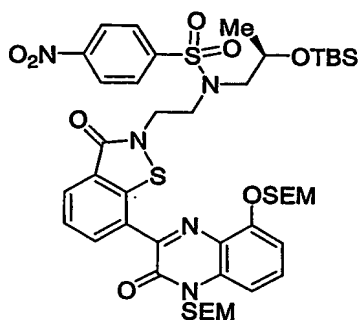
で示される化合物の合成。

(1)



- 5 実施例 1 - (2) ~ (3) の方法に準じ、実施例 1 - (1) で得られたカルボン酸体 1.08 g (1.46 mmol) と 2-アミノエタノールから、上記ベンゾイソチアゾロン体 480 mg を黄色固体物として得た。

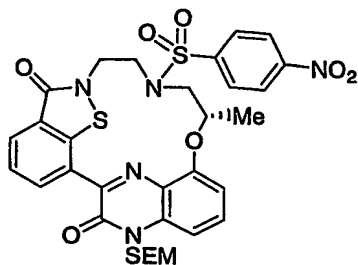
(2)



10

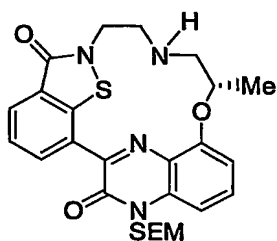
- 上記 (1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 30 mg (48 μ mol) のクロロホルム溶液 1 mL に、トリフェニルホスフィン 38 mg (98 μ mol)、スルホンアミド体 [A-3-1] 38 mg (101 μ mol) 及びアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 43 μ L (98 μ mol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。得られた反応溶液を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ベンゾイソチアゾロン体 41 mg を黄色固形物として得た。
- 15

(3)



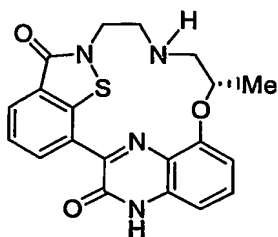
実施例 1 - (4) ~ (5) の方法に準じ、上記 (2) で得られたベンゾイソチ
5 アズロン体 29 mg ($30 \mu\text{mol}$) から、上記環化体 11 mg を黄色固形物と
して得た。

(4)



10 上記 (3) で得られた環化体 11 mg ($15 \mu\text{mol}$) の N, N-ジメチルホ
ルムアミド溶液 1 mL に、チオフェノール 19 μL ($18 \mu\text{mol}$) 及び炭酸ナ
トリウム 6 mg ($55 \mu\text{mol}$) を加え、室温で 15 時間攪拌した。得られた反
応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。次
に、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られ
15 た残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、アミン体 7 mg を黄色固形物として
得た。

(5)



実施例 1 - (6) の方法に準じ、上記 (4) で得られたアミン体 3 mg (5.7 μmol) から、目的化合物 [3] の塩酸塩 2 mg を黄色固形物として得た。

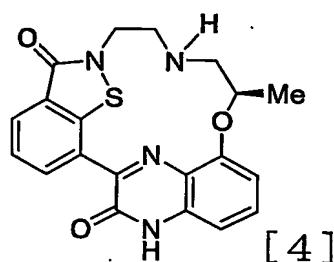
5 上記式 [3] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.20–3.90 (4H, m), 4.00–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 5.05–5.18 (1H, m), 7.00–7.15 (2H, m), 7.52–7.78 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.42 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 13.0 (1H, s).

mass: 395 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 4

15 下記式 [4]:



で示される化合物の合成。

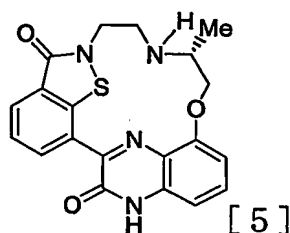
実施例 3 - (1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 15 mg (24 μmol) とスルホンアミド体 [A-3-2] 19 mg (51 μmol) から、実施例 3 - (2) ~ (5) の方法に準じて、目的化合物 [4] の塩酸塩 2 mg を黄色固形物として得た。

上記式[4]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.20–3.90 (4H, m), 4.00–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 5.05–5.18 (1H, m), 7.00–7.15 (2H, m), 7.52–7.78 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.42 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 13.0 (1H, s).
mass : 395 ($M+1$)⁺.

実施例 5

下記式[5] :



で示される化合物の合成。

実施例 3 – (2) ~ (5) の方法に準じ、実施例 3 – (1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 15 mg ($24\text{ }\mu\text{mol}$) とスルホンアミド体 [A-3-3] 19 mg ($51\text{ }\mu\text{mol}$) から、目的化合物[5] の塩酸塩 2 mg を黄色固形物として得た。

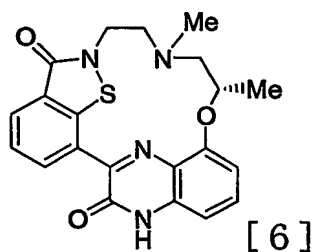
上記式[5]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.10–4.55 (7H, m), 7.04–7.13 (2H, m), 7.58–7.77 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.43 (1H, brs), 9.39 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.98 (1H, brs), 13.0 (1H, s).

mass : 395 (M+1)⁺.

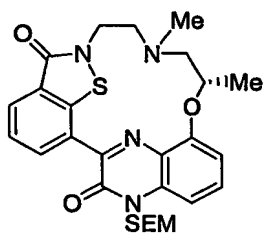
実施例 6

5 下記式[6] :



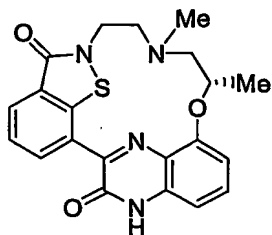
で示される化合物の合成。

(1)



- 10 実施例 3-(4) で得られたアミン体 4mg (7.6 μmol) のメタノール溶液 500 μL に、35%-ホルマリン水溶液 8 μL を加えた後、塩化亜鉛 10 mg (75 μmol) とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 9.4 mg (150 μmol) のメタノール溶液 500 μL を滴下し、室温下 1 時間攪拌した。反応溶液を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記 N-メチル体 4mg を黄色固形物
- 15 として得た。

(2)



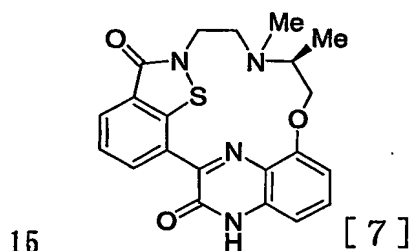
実施例 1-(6)の方法に準じ、上記(1)で得られたN-メチル体4mg(7.4 μmol)から、目的化合物[6]の塩酸塩3mgを黄色固形物として得た。

上記式[6]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s), 2.40-4.30 (6H, m), 4.85-4.98 (1H, m), 6.90-7.01 (2H, m), 7.45-7.61 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.34 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 12.7 (1H, brs).
- 10 mass: 409 ($M+1$)⁺.

実施例 7

下記式[7]:



で示される化合物の合成。

- 実施例 3-(1)で得られたベンゾイソチアゾロン体15mg(24 μmol)とスルホンアミド体[A-3-4]19mg(51 μmol)から、実施例 3-(2)~(4)及び実施例 6の方法に準じ、目的化合物[7]の塩酸塩3mgを黄色固形物として得た。
- 20

上記式[7]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.90-1.40 (3H, m), 2.20-4.40 (10H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.50-7.

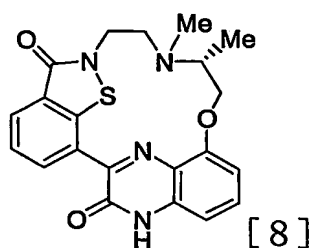
7.0 (2H, m), 8.00–8.15 (1H, m), 9.37 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 12.8 (1H, br s).

mass: 409 (M+1)⁺.

5

実施例 8

下記式[8]:



で示される化合物の合成。

10 実施例 3-(1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 15 mg (24 μ mol) とスルホンアミド体 [A-3-3] 19 mg (51 μ mol) から、実施例 3-(2) ~ (4) 及び実施例 6 の方法に準じ、目的化合物 [8] の塩酸塩 2 mg を黄色固形物として得た。

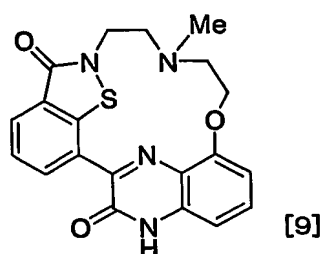
15 上記式 [8] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90–1.40 (3H, m), 2.20–4.40 (10H, m), 6.90–7.05 (2H, m), 7.50–7.70 (2H, m), 8.00–8.15 (1H, m), 9.37 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 12.8 (1H, br s).

20 mass: 409 (M+1)⁺.

実施例 9

下記式 [9]:



で示される化合物の合成。

実施例 3-(1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 15 mg ($24 \mu\text{mol}$)
とスルホンアミド体 [A-3-5] 19 mg ($51 \mu\text{mol}$) から、実施例 3-(2)
5 ~ (4) 及び実施例 6 の方法に準じ、目的化合物 [9] の塩酸塩 2 mg を黄色固形
物として得た。

上記式 [9] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

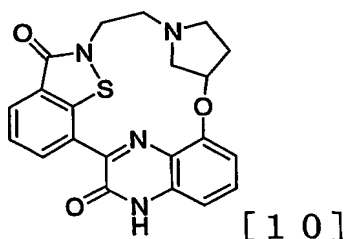
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30-4.90 (11H, m), 6.8
10 2-7.18 (2H, m), 7.40-7.80 (2H, m), 7.95-8.
20 (1H, m), 9.38 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 12.7-13.
1 (1H, m).

mass: 395 ($M+1$)⁺

15

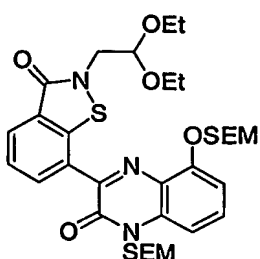
実施例 10

下記式 [10]:



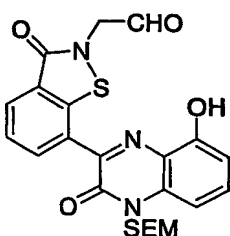
で示される化合物の合成。

20 (1)



実施例 1 - (2) ~ (3) の方法に準じ、実施例 1 - (1) で得られたカルボ
ン酸体 2.00 g (3.00 mmol) とアミノアセトアルデヒド ジエチルア
セタール 873 μ L (6.02 mmol) から、上記ベンゾイソチアゾロン体 1.
5 94 g を黄色固形物として得た。

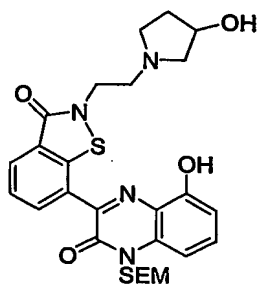
(2)



上記 (1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 1.94 g (2.82 mmol)
10 のテトラヒドロフラン溶液 600 mL に、水 50 mL を加えた後、4N-塩化水
素 1, 4-ジオキサン溶液 50 mL を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液
を約 100 mL まで濃縮し、得られた黄色固体をろ取した。その後、この固体を
ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥し、上記アルデヒド体 1.01 g を黄色固
体として得た。

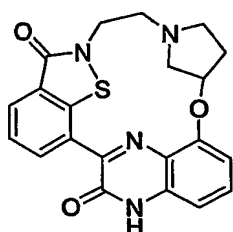
15

(3)



- 上記(2)で得られたアルデヒド体100mg (207 μmol) のメタノール溶液5mLに、3-ヒドロキシピロリジンのラセミ体34 μL (414 μmol) を加えた後、塩化亜鉛56mg (414 μmol) とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム52mg (828 μmol) のメタノール溶液2.8mLを滴下し、
5 室温で15時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミアミン体95mgを黄色固形物として得た。

(4)



- 10 実施例1-(5)~(6)の方法に準じ、上記(3)で得られたラセミアミン体95mg (171 μmol) から、ラセミ体である目的化合物[10]の塩酸塩31mgを黄色固形物として得た。

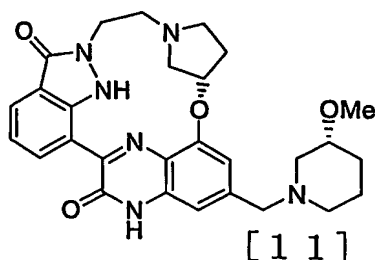
上記式[10]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80-4.00 (8H, m), 4.00-4.40 (2H, m), 5.38-5.42 (1H, m), 6.80-7.30 (2H, m), 7.40-7.80 (2H, m), 7.95-8.18 (1H, m), 9.24-9.36 (1H, m), 12.7 (1H, s).
mass: 407 ($\text{M}+1$)⁺.

20

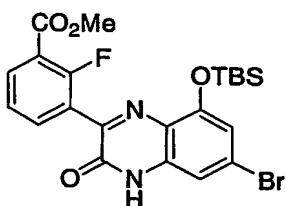
実施例11

下記式[11]:



で示される化合物の合成。

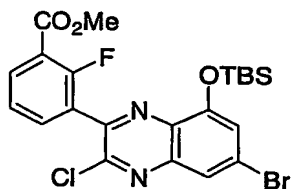
(1)



- 5 ケトエステル体[A-2] 515 mg (2.03 mmol) とフェニレンジアミン体[A-1] 643 mg (2.03 mmol) のトルエン溶液 4 mL に、酢酸 0.4 mL を加え、室温で 3 日間攪拌した。得られた沈殿物をろ取し、ジエチルエーテルとトルエンにて洗浄後、減圧乾燥し、上記キノキサリノン体 340 mg を白色固形物として得た。

10

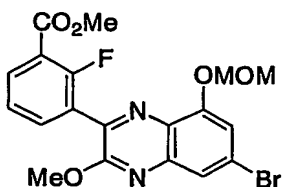
(2)



- 15 上記(1)で得られたキノキサリノン体 101 mg (0.20 mmol) を塩化チオニル 1 mL に懸濁し、N, N-ジメチルホルムアミド 15.5 μ L (0.20 mmol) を加えた後、反応液を 20 分間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、塩化チオニルを減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈して水、炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記クロロキノキサリン

体 106 mg を淡黄色固体として得た。

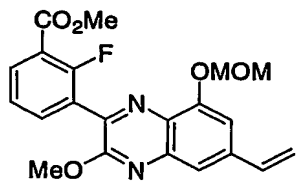
(3)



- 5 上記(2)で得られたクロロキノキサリン体 53 mg (0.10 mmol) と
クロロメチルメチルエーテル 23 μ L (0.30 mmol) をテトラヒドロフラン
2 mL に溶解し、室温でフッ化テトラブチルアンモニウムの 1.0 M-テトラ
ヒドロフラン溶液 0.20 mL (0.20 mmol) を滴下した。滴下終了後、
反応液を氷浴にて冷却し、メタノール 1 mL を加え、水素化ナトリウム 14 mg
10 (60%油性、0.35 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応液を室温で
1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した。この溶液全
体を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。
次に、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上
記メトキシキノキサリン 49 mg を白色固体として得た。

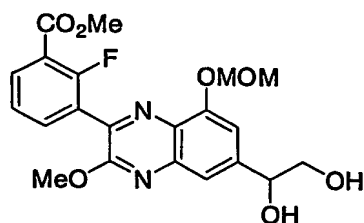
15

(4)



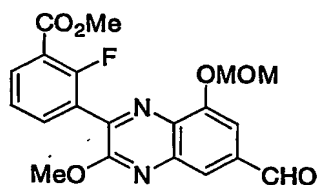
- 上記(3)で得られたメトキシキノキサリン 45 mg (100 μ mol) をト
ルエン 3 mL に溶かし、トリブチルビニルスズ 36 μ L (120 μ mol) 及び
20 テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 16 mg (2.5 μ m
ol) を加え、4 時間加熱還流した。得られた反応液を室温にし、セライト濾過
した。その濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製
し、上記ビニル体 30 mg を淡黄色固形物として得た。

(5)



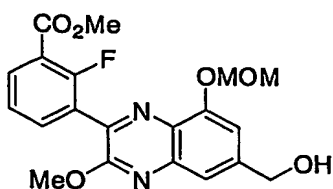
上記(4)で得られたビニル体 20 mg (50 μ mol) のアセトニトリル溶
 5 液 3 mL に、水 1 mL 並びに N-メチルモルホリン N-オキシドの 50 % 水溶液
 15 μ L (65 μ mol) 及び 0.05 M 四酸化オスミウム水溶液 50 μ L (0.
 25 μ mol) を加えた。得られた反応溶液を室温で 16 時間攪拌した後、飽和
 チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。この溶液を酢酸エ
 10 チルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を無水硫酸マグネ
 シウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー
 で精製し、上記ジオール体 18 mg を淡黄色固形物として得た。

(6)



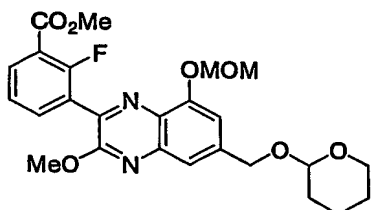
15 上記(5)で得られたジオール体 18 mg のテトラヒドロフラン溶液 2 mL に、
 水 2 mL と過ヨウ素酸カリウム 13 mg (54 μ mol) を加えた。得られた反
 応溶液を室温で 2 時間攪拌した後、水を加えた。この溶液を酢酸エチルで抽出後、
 有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
 濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記
 20 アルデヒド体 12 mg を淡黄色固形物として得た。

(7)



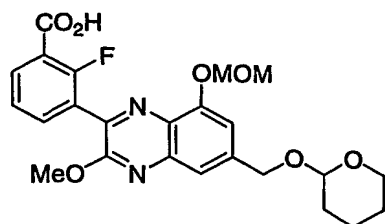
上記（６）で得られたアルデヒド体 640 mg (1.59 mmol) をクロロホルム 15 mL とメタノール 10 mL に溶かし、氷冷下テトラヒドロホウ酸ナトリウム 120 mg (3.18 mmol) を加えた。得られた反応溶液を氷冷下 15 分間攪拌した。この反応溶液に飽和塩化アンモニウム水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記ベンジルアルコール体 416 mg を淡黄色固形物として得た。

(8)



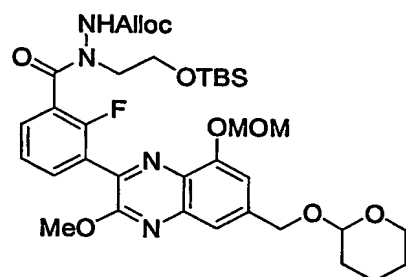
上記（７）で得られたベンジルアルコール体 11.0 g (27.3 mmol) をクロロホルム 120 mL に溶解し、室温にて 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 60 mL およびピリジニウム *p*-トルエンスルホナート 1.50 g (5.97 mmol) を加えた。得られた反応液を室温にて 4 時間攪拌した後、この反応液を酢酸エチルで希釈して、炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記テトラヒドロピラニルエーテル体 11.1 g を白色固体として得た。

(9)



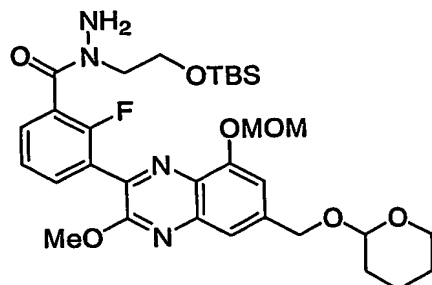
上記（８）で得られたテトラヒドロピラニルエーテル体 3.00 g (6.17 mmol) をテトラヒドロフラン 50 mL とメタノール 50 mL に溶かし、1 N ー水酸化ナトリウム水溶液 50 mL を加え、30 分間攪拌した。得られた反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1 N ー塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記カルボン酸体 3.00 g を白色固体として得た。

(10)



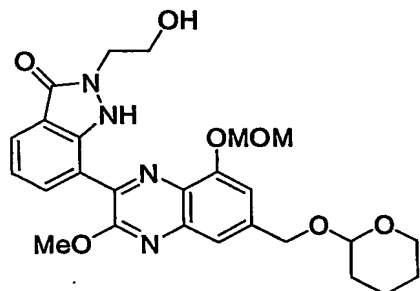
上記（９）で得られたカルボン酸体 1.50 g (3.17 mmol) のクロロホルム溶液 60 mL に、ピリジン 1.54 mL (19.0 mmol) を加え、氷冷下攪拌しながら、塩化 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウム 1.07 g (6.35 mmol) のクロロホルム溶液 10 mL を滴下し、室温で 15 分間攪拌した。その後、この溶液にヒドラジン体 [A-17] 2.59 g (9.51 mmol) のクロロホルム溶液 20 mL を加え、室温で 5 時間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、1 N ー塩酸、水、及び飽和食塩水にて順次洗浄後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記ヒドラジド体 1.59 g を淡黄色油状物として得た。

(11)



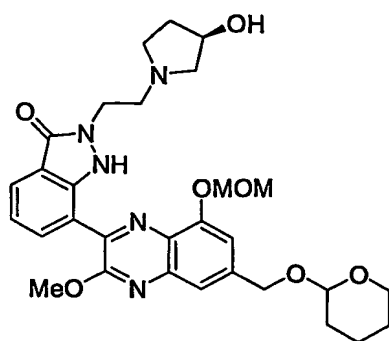
上記(10)で得られたヒドラジド体 1.59 g (2.18 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 20 mL に、ジエチルアミン 1.13 mL (10.9 mmol) 及びギ酸 0.411 mL を加え、続いて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 252 mg (0.218 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水、水、及び飽和食塩水にて順次洗浄後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記脱 A11oc 体 1.10 g を淡黄色油状物として得た。

10 (12)



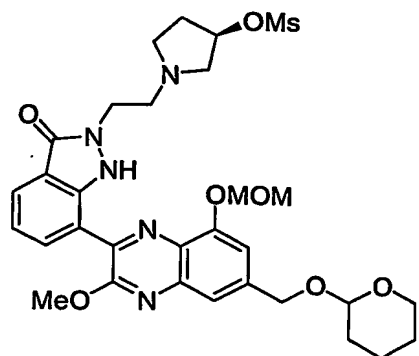
上記(11)で得られた脱 A11oc 体 628 mg (974 μ mol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 50 mL に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 509 μ L (2.92 mmol) を加え、120℃で 3 時間攪拌した。その後、得られた反応溶液を室温にもどし、減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルム 10 mL を加え、得られた固体をろ取した。この固体を減圧乾燥し、上記 3-インダゾリノン体 251 mg を黄色固形物として得た。

(13)



上記(12)で得られた3-インダゾリノン体250mg (489 μmol)
 のクロロホルム溶液10mLに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン426 μL (2.45 mmol)を加え、氷冷下、塩化メタンスルホニル113 μL (1.47 mmol)を加え、30分間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、有機層を分離し、0.5N-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。次に、この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をN-メチルピロリドン2.5mLに溶解し、(R)-3-ヒドロキシピロリジン250mg (2.87 mmol)を加え、70℃で1時間攪拌し、室温にもどした。その後、この溶液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出後、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記アミン体176mgを黄色固形物として得た。

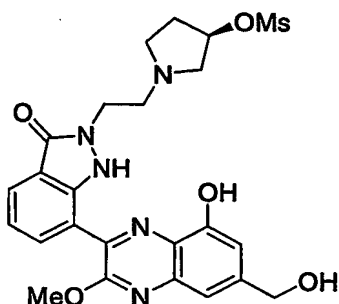
(14)



上記(13)で得られたアミン体176mg (303 μmol)のテトラヒドロフラン溶液3.5mLに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン264 μL (1.

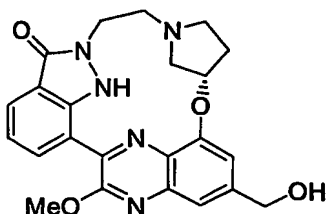
5 2 mmol) を加え、氷冷下、塩化メタンスルホニル 70.5 μ L (910 μ mol) を加え、30 分間攪拌した。得られた反応液に 1 N-水酸化ナトリウム水溶液 3.5 mL を滴下し、メタノール 3.5 mL を加え、氷冷下 15 分間攪拌した。次に、この反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、上記メシル化体 170 mg を黄色固形物として得た。

(15)



10 上記 (14) で得られたメシル化体 170 mg (258 μ mol) をトリフルオロ酢酸 15 mL と水 1.5 mL に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。得られた反応溶液を、減圧濃縮後、エタノール及びトルエンで共沸をおこない、上記フェノール体 170 mg を黄色固形物として得た。

15 (16)

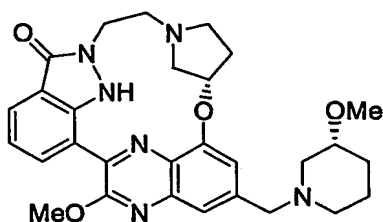


上記 (15) で得られたフェノール体 170 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 35 mL に溶解し、炭酸カリウム 400 mg (2.89 mmol) を加え、70 $^{\circ}$ C で 1.5 時間攪拌した。得られた反応液を室温に冷却後、ろ過し、母液を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム及びメタノールの混合溶液に溶かし、

20

飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、再度得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記環化体 9 2 mg を黄色固形物として得た。

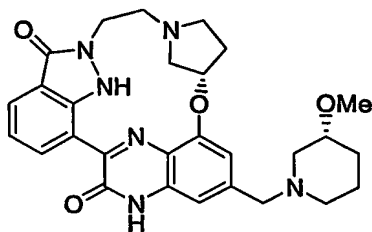
5 (17)



上記(16)で得られた環化体30mg(69 μ mol)をクロロホルム1mLに溶解し、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン48 μ L(276 μ mol)、塩化メタンスルホニル13 μ L(173 μ mol)を加え、30分間攪拌した。得られた反応液に、炭酸水素ナトリウム60mgを溶かした水溶液1mLを加え、さらにアミン体[A-23]30mgを加えた後、60℃で1時間攪拌した。この反応溶液を室温にもどした後、有機層を分離し、濃縮後、薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ベンジルアミン体30mgを黄色固形物として得た。

15

(18)



上記(17)で得られたベンジルアミン体をトリフルオロ酢酸 5 mL と水 50
0 μ L に溶かし、3 日間加熱還流後、室温にもどし、減圧濃縮した。得られた残
20 渣をクロロホルム及びメタノールの混合溶液に溶かした後、水及び飽和食塩水で
順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し
た。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、得られた黄色固形物の

クロロホルム溶液 5 mL に攪拌しながら、4 N-塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 500 μ L を滴下した。得られた析出物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、目的化合物[11]の塩酸塩 26 mg を黄色固形物として得た。

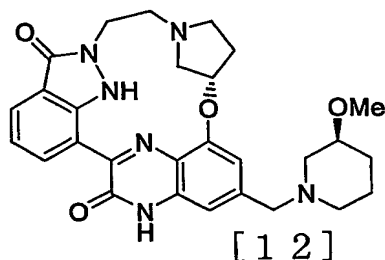
5 上記式[11]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–4.50 (24H, m), 5.15–5.35 (1H, m), 7.00–7.50 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.25 (1H, bs), 9.51–9.68 (1H, brs), 11.8 (1H, brs), 12.9 (1H, brs).

10 mass : 517 ($M+1$) $^+$.

実施例 12

下記式[12]:



15

で示される化合物の合成。

実施例 11-(16)で得られた環化体 30 mg (69 μ mol)とアミン体[A-24]から、実施例 11-(17)～(18)の方法に準じ、目的化合物[12]の塩酸塩 26 mg を橙色固形物として得た。

20

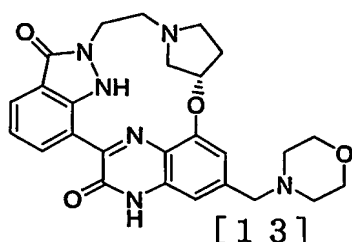
上記式[12]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–4.50 (24H, m), 5.15–5.35 (1H, m), 7.00–7.50 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.25 (1H, bs), 9.51–9.68 (1H,

brs), 11.8 (1H, brs), 12.9 (1H, brs).
mass: 517 (M+1)⁺.

5 実施例 13

下記式[13]:



で示される化合物の合成。

実施例 11-(16) で得られた環化体 30mg (69 μmol) とモルホリン
10 から、実施例 11-(17) ~ (18) の方法に準じ、目的化合物[13] の塩酸
塩 25mg を橙色固形物として得た。

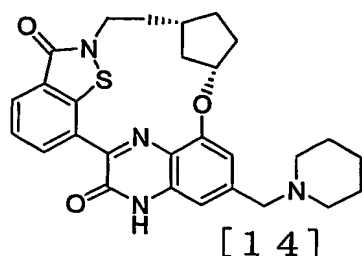
上記式[13]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-4.20 (18H, m), 4.4
15 1 (2H, s), 5.15-5.40 (1H, m), 7.00-7.96 (4H,
m), 9.10-9.40 (1H, m), 10.8-12.0 (2H, m), 1
2.8-13.0 (1H, m).
mass: 489 (M+1)⁺.

20

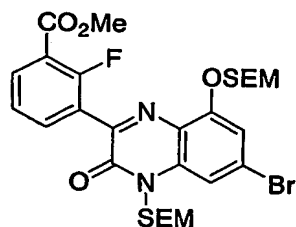
実施例 14

下記式[14]:



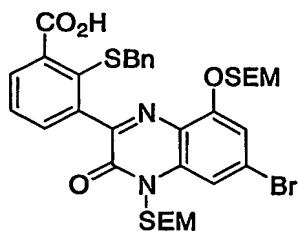
で示される化合物の合成。

(1)



- 5 実施例 11 - (1) で得られたキノキサリノン体 100mg (0.20mmol) をテトラヒドロフラン 5mL に溶かし、クロロメチル 2 - (トリメチルシリル) エチルエーテル 37 μ L (0.30mmol) を加え、室温で攪拌した。この溶液に 0℃ にて、カリウム *t*-ブトキシド 29mg (0.26mmol) を加えた。得られた反応液を室温に昇温後 30 分間攪拌した。さらに、この溶液にク
- 10 ロロメチル 2 - (トリメチルシリル) エチルエーテル 37 μ L (0.30mmol) を加えた後、室温にてフッ化テトラブチルアンモニウムの 1M - テトラヒドロフラン溶液 260 μ L (0.26mmol) を加え、得られた反応液を室温で 40 分間攪拌した。次に、この溶液にクロロメチル 2 - (トリメチルシリル) エチルエーテル 37 μ L (0.30mmol) を加えた後、室温にて 2 時間攪拌し
- 15 た。得られた反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過、濃縮した。得られた残査をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、上記 SEM 保護体 83mg を白色固体として得た。

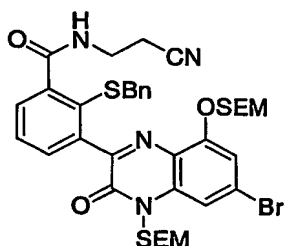
20 (2)



実施例 1 - (1) の方法に準じ、上記 (1) で得られた SEM 保護体 100 mg (0.15 mmol) から、上記カルボン酸体 121 mg を淡黄色固体として得た。

5

(3)

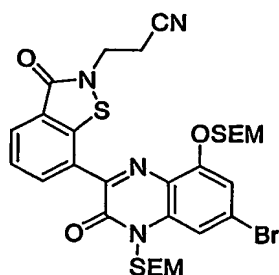


上記 (2) で得られたカルボン酸体 3.78 g (5.08 mmol) をクロロホルム 30 mL に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.01 g (6.60 mmol) 及び 1-[(3-ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.36 g (6.60 mmol) を加えた。この溶液を室温にて 5 分間攪拌した後、3-アミノプロピオニトリル 0.49 mL (6.60 mmol) を加えた。得られた反応溶液を同温にて 4 時間攪拌した後、クロロホルムにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水及び飽和塩化アンモニウム水溶液にて順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記アミド体 3.28 g を淡黄色固体として得た。

10

15

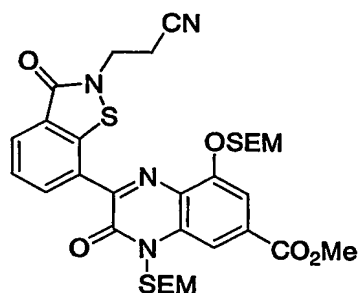
(4)



実施例 1 - (3) の方法に準じ、上記 (3) で得られたアミド体 3.28 g (4.12 mmol) から、上記ベンゾイソチアゾロン体 2.93 g を黄色固体として得た。

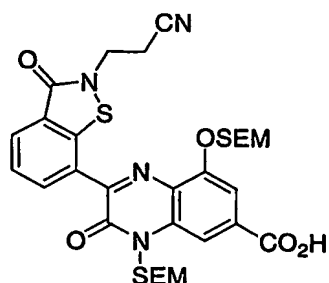
5

(5)



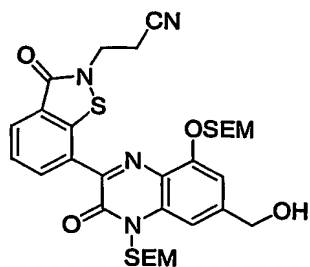
上記 (4) で得られたベンゾイソチアゾロン体 2.33 g (3.31 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド 25 mL 及びメタノール 25 mL の混合溶液に溶解し、炭酸水素ナトリウム 800 mg (9.93 mmol) を加えた後、系内を窒素置換した。得られた反応液に、窒素気流下、室温で酢酸パラジウム (I) 75 mg (0.33 mmol) 及び 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン 185 mg (0.33 mmol) を加えた後、系内を一酸化炭素で置換した。この反応液を 70℃ にて 2 時間攪拌した後、室温に戻し、クロロホルムにて希釈し、水及び飽和塩化アンモニウム水溶液にて順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記エステル体 2.03 g を黄色固体として得た。

20 (6)



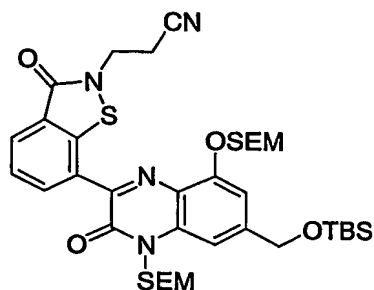
上記(5)で得られたエステル体2.03g(2.97mmol)を、テトラ
 ヒドロフラン150mL及びメタノール50mLの混合溶液に溶解し、室温にて
 1N-水酸化ナトリウム水溶液50mLを加えた。得られた反応液を同温にて1
 5 時間攪拌した後、1N-塩酸水溶液を加え、pH2とした。この溶液からテトラ
 ヒドロフラン及びメタノールを減圧留去した後、生じた沈殿物を濾取した。得ら
 れた沈殿物を水にて洗浄し、減圧乾燥後、上記カルボン酸体1.78gを黄色固
 体として得た。

10 (7)



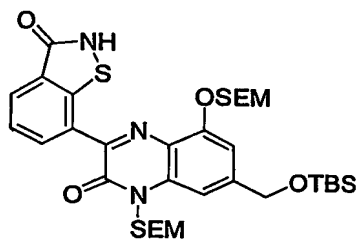
上記(6)で得られたカルボン酸体50mg(75μmol)をテトラヒドロ
 フラン5mLに溶解し、室温にてベンゾトリアゾー1-イルオキシトリピロリジ
 ノホスホニウムヘキサフルオロホスファート47mg(90μmol)及びN,
 15 N-ジイソプロピルエチルアミン17μL(97μmol)を加えた。得られた
 反応液を同温にて5分間攪拌した後、テトラヒドロホウ酸リチウムの2M-テト
 ラヒドロフラン溶液80μLを加え、20分間攪拌した。この反応液を塩化アン
 モニウム水溶液に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー
 20 にて精製し、上記ベンジルアルコール体33.5mgを淡黄色油状物として得た。

(8)



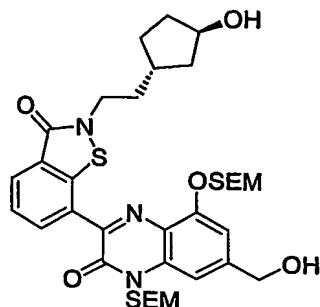
上記(7)で得られたベンジルアルコール体675mg(1.03mmol)
5 をN,N-ジメチルホルムアミド8mLに溶解し、イミダゾール106mg(1.55mmol)と塩化t-ブチルジメチルシリル202mg(1.34mmol)を氷浴下にて順次加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。得られた反応液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、上記TBS保護体812mgを
10 黄色油状物として得た。

(9)



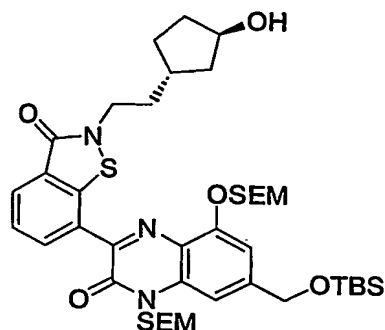
上記(8)で得られたTBS保護体78mgをテトラヒドロフラン2mLに溶
15 解し、氷浴下でリチウムヘキサメチルジシラジドの1M-テトラヒドロフラン溶液0.30mL(0.30mmol)を滴下した。得られた反応液を氷浴下、20分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。この溶液全体を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上
20 記脱プロピオニトリル体73mgを橙色固体として得た。

(10)



上記(9)で得られた脱プロピオニトリル体 296 mg 及びメシル化体 [A-5] 258 mg を、1, 4-ジオキサン 15 mL に溶解し、4 N-水酸化リチウム水溶液 103 μ L (413 μ mol) を加え、5 時間加熱還流した。得られた反応溶液を室温にもどした後、4 N-水酸化リチウム水溶液 824 μ L (3.30 mmol) を加えた。この際、反応溶液は懸濁した。この懸濁がなくなるように 1, 4-ジオキサンと水を反応溶液に加えた後、1 時間加熱還流した。次に、反応溶液を室温にもどした後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。この濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記 N-アルキルベンゾイソチアゾロン体 247 mg を黄色固形物として得た。

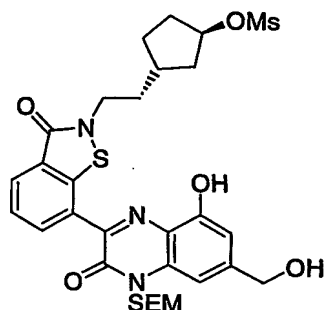
(11)



上記(10)で得られた N-アルキルベンゾイソチアゾロン体 247 mg (346 μ mol) をクロロホルム 25 mL に溶解し、イミダゾール 28 mg (41

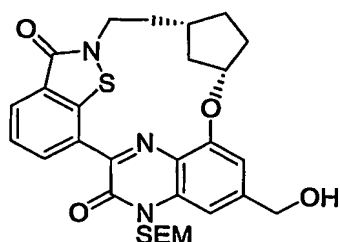
5 $5 \mu\text{mol}$) と塩化 t -ブチルジメチルシリル 52 mg ($346 \mu\text{mol}$) を氷浴下にて順次加え、反応液を室温で終夜攪拌した。得られた反応液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記 TBS 保護体 170 mg を黄色固形物として得た。

(12)



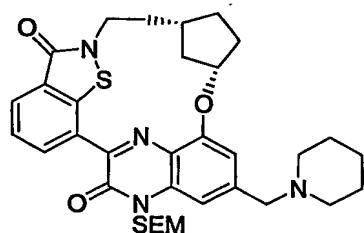
- 10 上記(11)で得られた TBS 保護体 170 mg ($205 \mu\text{mol}$) をクロロホルム 5 mL に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン $57 \mu\text{L}$ ($410 \mu\text{mol}$)、塩化メタンスルホニル $24 \mu\text{L}$ ($308 \mu\text{mol}$) を加え、1 時間攪拌した。得られた反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。この有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、黄色油状物を得た。得られた黄色油状物をクロロホルム 4 mL 及びメタノール 2 mL に溶解し、 4 N -塩化水素 $1,4$ -ジオキサン溶液を 4 mL 加え、室温で 3 時間攪拌した。この溶液を、氷冷下、炭酸水素ナトリウム水で中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記メシル化
- 15 体 82 mg を黄色固形物として得た。
- 20

(13)



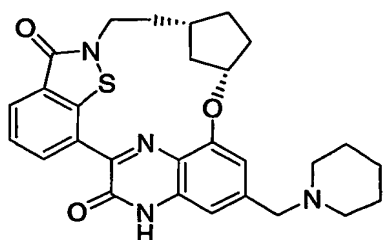
上記(12)で得られたメシル化体 82 mg ($154 \mu\text{mol}$)をN-メチルピロリドン 4 mL に溶解し、炭酸カリウム 64 mg ($462 \mu\text{mol}$)を加え、 90°C で5時間攪拌した。得られた反応液を室温に冷却後、酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記環化体 23 mg を黄色固形物として得た。

(14)



上記(13)で得られた環化体 23 mg ($40.6 \mu\text{mol}$)をクロロホルム 1 mL に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン $11 \mu\text{L}$ ($81.3 \mu\text{mol}$)及び塩化メタンスルホニル $6.3 \mu\text{L}$ ($81.3 \mu\text{mol}$)を加え、30分間攪拌した。得られた反応液にピペリジン $40 \mu\text{L}$ ($406 \mu\text{mol}$)を加えた後、30分間加熱還流した。この反応溶液を室温にもどした後、薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ペンジルアミン体 24 mg を黄色固形物として得た。

(15)



実施例 1 - (6) の方法に準じ、上記 (14) で得られたベンジルアミン体から、目的化合物 [14] の塩酸塩 21 mg を黄色固形物として得た。

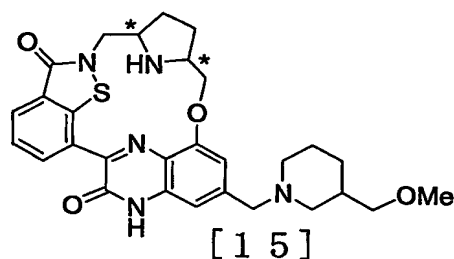
上記式 [14] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.47 (1H, m), 1.60–2.39 (14H, m), 2.80–3.00 (2H, m), 3.25–3.40 (2H, m), 3.70–4.22 (2H, m), 4.30–4.45 (2H, m), 5.39 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.43 (1H, s),
10 7.65 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 10.2 (1H, brs), 13.0 (1H, s).

mass : 503 ($M+1$)⁺.

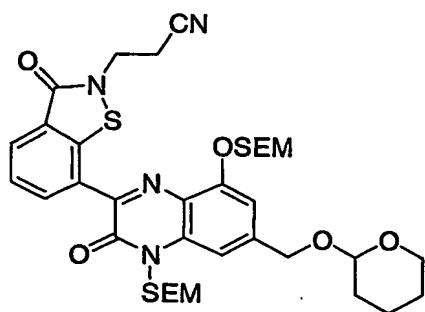
15 実施例 15

下記式 [15] :



で示される化合物の合成。(構造式中、*で示される位置の立体化学はシス配置である。以下、実施例 19 まで同様。)

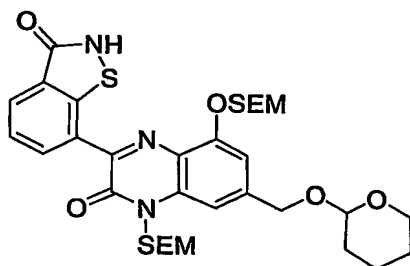
20 (1)



実施例 14-(7) で得られたペンシルアルコール体 65mg (0.10mmol) から、実施例 11-(8) の方法に準じ、上記テトラヒドロピラニルエーテル体 78mg を黄色固体として得た。

5

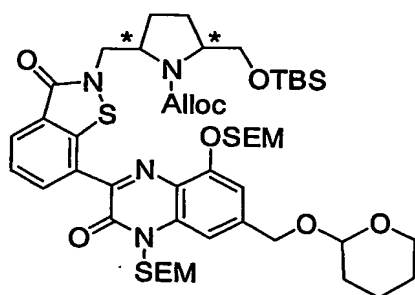
(2)



実施例 14-(9)の方法に準じて、上記(1)で得られたテトラヒドロピラニルエーテル体 78mg (0.10mmol) から、上記脱プロピオニトリル体 73mg を橙色固形物として得た。

10

(3)

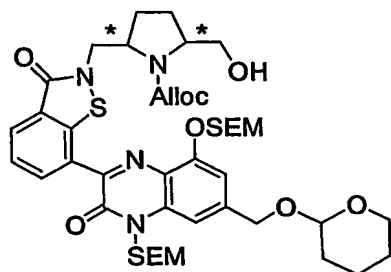


実施例 14-(10)の方法に準じ、上記(2)で得られた脱プロピオニトリル体 3.1 g (4.6 mmol) とラセミメシル化体 [A-12] 3.7 g (9.

15

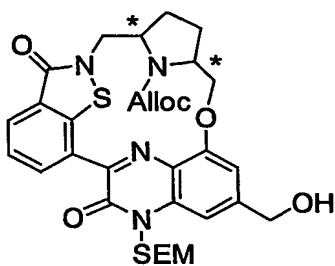
2mmφ1)から、上記ラセミN-アルキルベンゾイソチアゾロン体1.4gを黄色固形物として得た。

(4)



上記(3)で得られたラセミン-アルキルベンゾイソチアゾロン体 2.2 g (2.2 mmol) をテトラヒドロフラン 30 mL に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1 M-テトラヒドロフラン溶液 16 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。得られた反応液をクロロホルム 150 mL で希釈し、0.1 M-リン酸緩衝液 (pH 6.8)、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ラセミアルコール体 1.53 g を黄色固形物として得た。

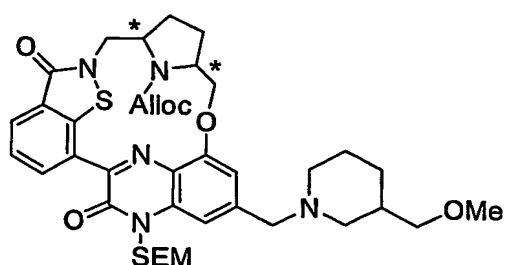
(5)



上記(4)で得られたラセミアルコール体1.53g(1.7mmol)から、実施例14-(12)~(13)の方法に準じて、上記ラセミ環化体124mgを黄色固形物として得た。

(6)

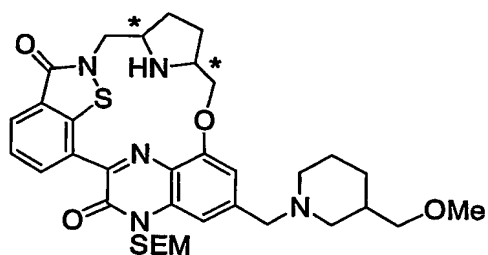
(6)



上記(5)で得られたラセミ環化体100mg (150 μ mol)とラセミアミン体[A-25]から、実施例14-(14)の方法に準じ、上記ジアステレオ混合ベンジルアミン体64mgを黄色油状物として得た。

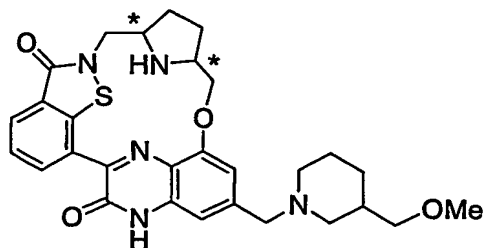
5

(7)



上記(6)で得られたジアステレオ混合ベンジルアミン体64mg (80 μ mol)をクロロホルム1mLに溶解し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 23mg (30 μ mol)及び酢酸20mg (340 μ mol)、水素化トリブチルスズ73mg (250 μ mol)を加え、室温で30分間攪拌した。得られた反応溶液を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ジアステレオ混合脱Alloc体50mgを黄色油状物として得た。

15 (8)



実施例1-(6)の方法に準じ、上記(7)で得られたジアステレオ混合脱A 110c体50mg(70 μ mol)から、ジアステレオ混合物である目的化合物[15]の塩酸塩27mgを黄色固形物として得た。

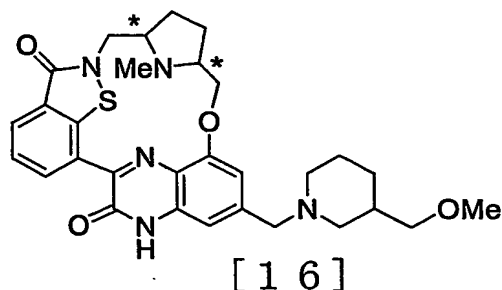
5 上記式[15]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.60-2.40 (9H, m), 2.60-3.80 (11H, m), 4.20-4.80 (6H, m), 7.15 (1H, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.75 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.43 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 11.2 (1H, brs), 13.2 (1H, brs).

mass: 548 (M+1) $^+$.

実施例16

下記式[16]:



15 で示される化合物の合成。

ジアステレオ混合物である実施例15の化合物10mg(20 μ mol)から、実施例6-(1)の方法に準じ、ジアステレオ混合物である目的化合物[16]の塩酸塩6.4mgを黄色固形物として得た。

20

上記式[16]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

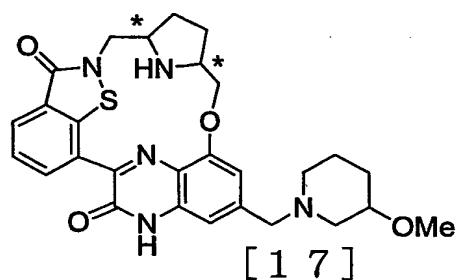
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.60-2.20 (9H, m), 2.20-3.00 (4H, m), 3.00-3.80 (10H, m), 4.00-4.60 (6H, m), 7.06 (1H, s), 7.60 (2H, m), 8.07 (1

H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.37 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 10.0
 (1H, brs), 13.0 (1H, brs)
 mass: 562 (M+1)⁺.

5

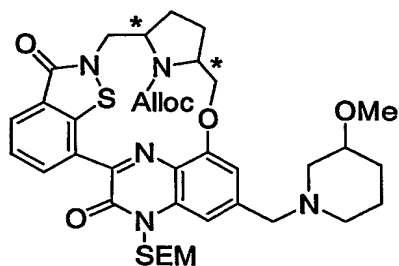
実施例 17

下記式[17]:



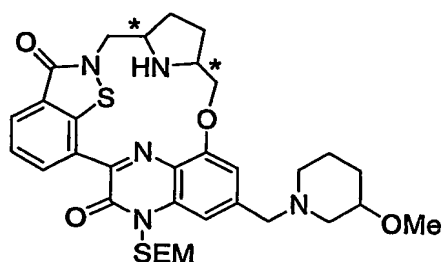
で示される化合物の合成。

10 (1)



実施例 15 - (5) で得られたラセミ環化体 210mg (320 μmol) とラ
 セミアミン体[A-22] 147mg (970 μmol) から、実施例 14 - (1
 4) の方法に準じて、上記ジアステレオ混合ベンジルアミン体 183mg を黄色
 15 油状物として得た。

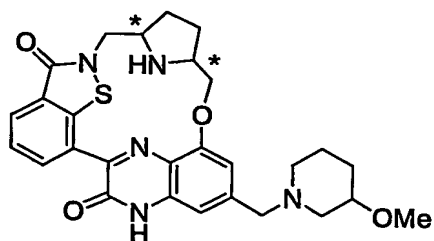
(2)



上記(1)で得られたジアステレオ混合ベンジルアミン体183mg (240 μmol)から、実施例15-(7)の方法に準じ、上記ジアステレオ混合脱A11oc体131mgを黄色油状物として得た。

5

(3)



実施例11-(18)の方法に準じ、上記(2)で得られたジアステレオ混合脱A11oc体131mg (240 μmol)から、目的化合物[17]の塩酸塩51.4mgを黄色固形物として得た。

10

上記式[17]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.60-2.40 (12H, m), 3.20-3.80 (7H, m), 4.20-4.80 (5H, m), 7.20 (1H, m), 7.75 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.42 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.80 (1H, brs), 11.7 (1H, brs).

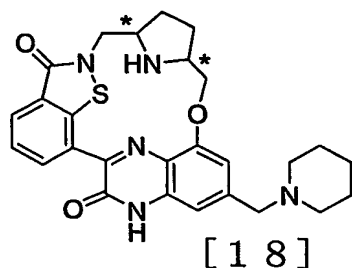
15

mass: 534 ($M+1$) $^+$.

20

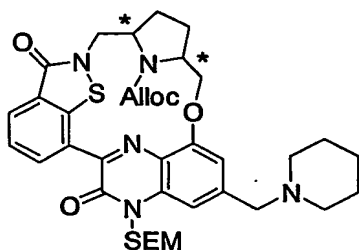
実施例18

下記式[18]：



で示される化合物の合成。

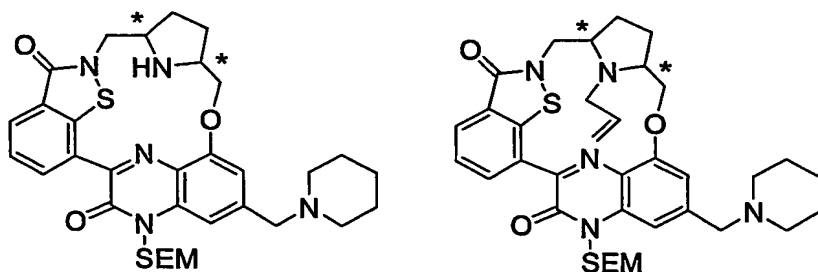
(1)



5

実施例15-(5)で得られたラセミ環化体65mg (100 μmol)とピペリジンから、実施例14-(14)の方法に準じて、上記ラセミベンジルアミン体22mgを黄色固形物として得た。

10 (2)



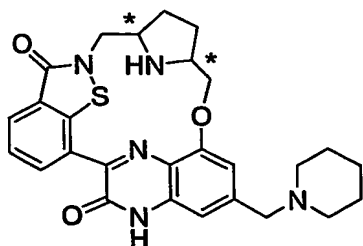
15

上記(1)で得られたラセミベンジルアミン体22mg (30 μmol)をテトラヒドロフラン1mLに溶解し、氷冷下、ギ酸7mg (150 μmol)、ジエチルアミン16 μL (830 μmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 1.73mg (1.5 μmol)を加え、室温で3時間攪拌した。得られた反応溶液に炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽

出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミN-アリル体7.1mg (11 μ mol) を黄色固形物として、上記ラセミN-H体6.9mg を黄色固形物としてそれぞれ得た。

5

(3)



上記(2)で得られたラセミN-H体6.9mg (11 μ mol) から、実施例1-(6)の方法に準じ、ラセミ体である目的化合物[18]の塩酸塩5.6mg を黄色固形物として得た。

10

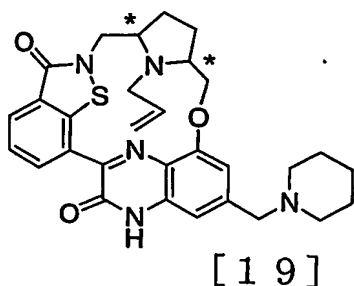
上記式[18]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20–2.50 (10H, m), 2.60–3.80 (4H, m), 4.20–4.80 (8H, m), 7.17 (1H, s), 7.75 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 9.42 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 11.2 (1H, brs), 13.2 (1H, brs).
mass: 506 ($M+1$)⁺.

20

実施例19

下記式[19]:



で示される化合物の合成。

実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 18 - (2) で得られたラセミ N-ア
リル体 7. 1 mg (11 μ mol) から、ラセミ体である目的化合物 [19] の塩
5 酸塩 4. 5 mg (11 μ mol) を黄色固形物として得た。

上記式 [19] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

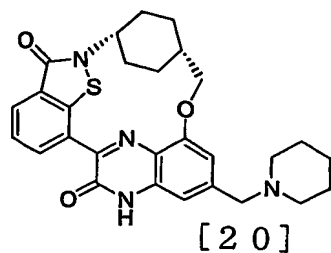
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 20-2. 20 (10H, m), 2. 2
0-3. 10 (4H, m), 3. 10-4. 60 (10H, m), 5. 10-5.
10 40 (2H, m), 6. 05 (1H, m), 7. 06 (1H, s), 7. 51 (1
H, s), 7. 63 (1H, t, $J=7. 5\text{Hz}$), 8. 06 (1H, d, $J=$
7. 7Hz), 9. 37 (1H, d, $J=7. 7\text{Hz}$), 10. 8 (1H, br
s), 13. 0 (1H, br s).

mass: 544 (M+1) $^+$.

15

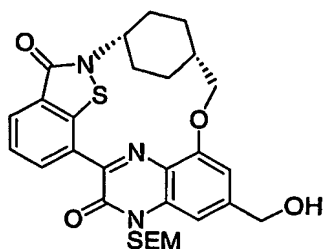
実施例 20

下記式 [20]:



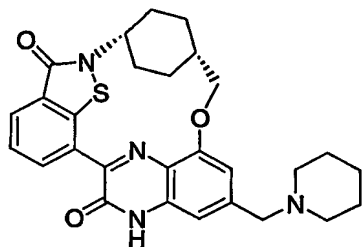
20 で示される化合物の合成。

(1)



実施例 15 - (3) ~ (5) の方法に準じ、実施例 15 - (2) で得られた脱
 プロピオニトリル体 617 mg (0.900 mmol) 及びメシル化体 [A-13]
 5 から、上記環化体 82 mg を橙色固形物として得た。

(2)



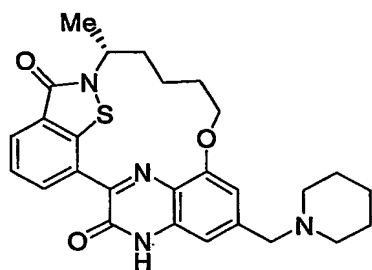
実施例 14 - (14) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、上記 (1) で得ら
 10 れた環化体 82 mg (0.145 mmol) から、目的化合物 [20] の塩酸塩 3
 6 mg を黄色固形物として得た。

上記式 [20] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30-2.10 (13H, m), 2.9
 15 0-3.10 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.20-4.
 40 (4H, m), 4.83 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.39 (1
 H, s), 7.63 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=$
 8.0 Hz), 9.18 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 10.6 (1H, b
 r s), 13.0 (1H, s).
 20 mass: 503 ($M+1$)⁺.

実施例 2 1

下記式[2 1] :



5

[2 1]

で示される化合物の合成。

実施例 1 5 - (2) で得られた脱プロピオニトリル体 5 4 7 m g (0 . 7 9 7 m m o l) とメシル化体 [A - 8] から、実施例 2 0 の方法に準じて、目的化合物 [2 1] の塩酸塩 9 0 m g を黄色固体として得た。

10

上記式[2 1]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

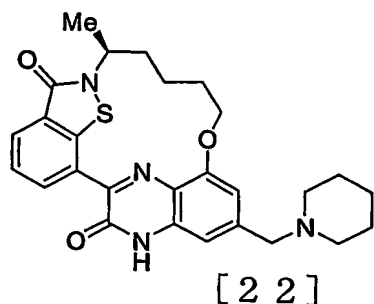
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1 . 2 3 (3 H , d , $J=8.0\text{ Hz}$) ,
1 . 3 0 - 2 . 0 0 (9 H , m) , 2 . 3 0 - 2 . 6 0 (3 H , m) , 2 . 8 0
- 3 . 0 0 (2 H , m) , 3 . 2 0 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 1 5 (1 H ,
15 t , $J=10.0\text{ Hz}$) , 4 . 3 0 - 4 . 6 0 (4 H , m) , 7 . 0 3 (1 H ,
s) , 7 . 5 1 (1 H , s) , 7 . 6 2 (1 H , t , $J=8.0\text{ Hz}$) , 8 . 0
3 (1 H , d , $J=8.0\text{ Hz}$) , 9 . 4 1 (1 H , d , $J=8.0\text{ Hz}$) ,
1 0 . 8 (1 H , b r s) , 1 3 . 1 (1 H , s) .

mass : 4 9 1 ($\text{M}+1$) $^+$.

20

実施例 2 2

下記式[2 2] :



で示される化合物の合成。

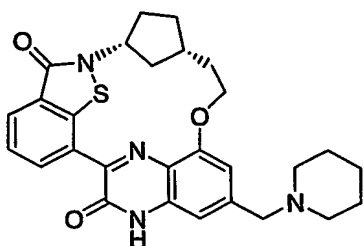
実施例 15 - (2) で得られた脱プロピオニトリル体 755mg (1.10m
o 1) とメシル化体 [A-9] から、実施例 20 の方法に準じて、目的化合物 [22]
5 の塩酸塩 130mg を黄色固体として得た。

上記式 [22] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.22 (3H, d, $J=8.0\text{Hz}$),
1.30-2.00 (9H, m), 2.30-2.60 (3H, m), 2.80
10 -3.00 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.14 (1H,
t, $J=10.0\text{Hz}$), 4.32-4.34 (2H, m), 4.43-4.4
8 (1H, m), 4.55-4.60 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.
50 (1H, s), 7.61 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.02 (1H,
d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.40 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.8 (1
15 H, brs), 13.0 (1H, s).
mass: 491 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 23

20 下記式 [23]:



[2 3]

で示される化合物の合成。

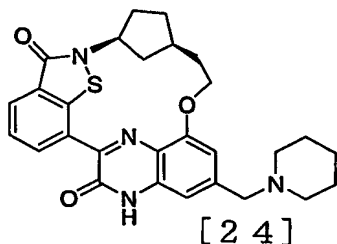
メシル化体[A-4]と実施例15-(2)で得られた脱プロピオニトリル体5
23mg (762 μ mol) から、実施例20の方法に準じ、目的化合物[23]の
5 塩酸塩59mgを黄色固形物として得た。

上記式[23]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–1.70 (1H, m), 1.90
–2.30 (8H, m), 2.40–2.58 (2H, m), 2.60–3.0
10 0 (4H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.50–3.80 (2H,
m), 4.58–4.64 (3H, m), 4.82–5.00 (1H, m), 5.
18–5.22 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.80 (1H, s),
7.90 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$)
9.54 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 13.2 (1H, s).
15 mass : 503 ($M+1$) $^+$.

実施例24

下記式[24] :



[2 4]

で示される化合物の合成。

メシル化体[A-6]と実施例15-(2)で得られた脱プロピオニトリル体から、実施例23と同様の操作により、目的化合物[24]の塩酸塩59mgを得た。

5

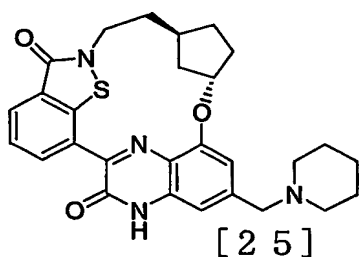
上記式[24]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50-1.70 (1H, m), 1.90-2.30 (8H, m), 2.40-2.58 (2H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 4.58-4.64 (3H, m), 4.82-5.00 (1H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.90 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 9.54 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 10.8 (1H, brs), 13.2 (1H, s).

15 mass: 503 ($M+1$)⁺.

実施例25

下記式[25]:



20

で示される化合物の合成。

実施例14-(9)で得られた脱プロピオニトリル体145mgとメシル化体[A-7]193mgから、実施例14-(10)~(14)及び実施例1-(6)の方法に準じ、目的化合物[25]の塩酸塩14mgを黄色固形物として得た。

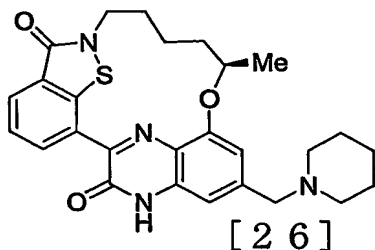
上記式[25]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.30–1.55 (2H, m), 1.60–1.75 (4H, m), 1.75–2.05 (5H, m), 2.32 (2H, m),
2.65 (4H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 4.00–4.15
(1H, m), 4.30–4.40 (2H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 5.27 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, s),
7.63 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.31 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 9.88 (1H, brs).

mass : 503 ($M+1$) $^+$.

実施例 26

下記式[26] :



で示される化合物の合成。

実施例14-(9)で得られた脱プロピオニトリル体456mg (637 μm o l) とメシル化体[A-10]から、実施例14-(10)～(14)及び実施例1-(6)の方法に準じ、目的化合物[26]の塩酸塩63.9mgを黄色固形物として得た。

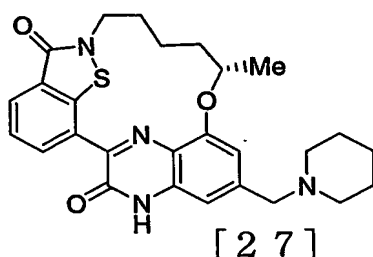
上記式[26]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39–1.50 (4H, m), 1.69–1.86 (7H, m), 2.08–2.11 (4H, m), 2.88–2.9

3 (2H, m), 3.25–3.37 (2H, m), 3.55–3.70 (1H, m), 4.01–4.41 (3H, m), 4.91–4.92 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.50–7.62 (1H, m), 7.95 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.27 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$),
5 13.0 (1H, brs).
mass: 491 (M+1)⁺.

実施例 27

10 下記式[27]:



で示される化合物の合成。

実施例 26 と同様の操作により、メシル化体[A-11]と実施例 14-(9) で得られた脱プロピオニトリル体から、目的化合物[27] の塩酸塩 63mg を
15 得た。

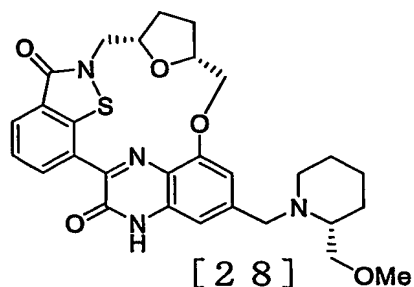
上記式[27]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.39–1.50 (4H, m), 1.69–1.86 (7H, m), 2.08–2.11 (4H, m), 2.88–2.93 (2H, m), 3.25–3.37 (2H, m), 3.55–3.70 (1H, m), 4.01–4.41 (3H, m), 4.91–4.92 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.50–7.62 (1H, m), 7.95 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.27 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 13.0 (1H, brs).

mass : 491 (M+1)⁺.

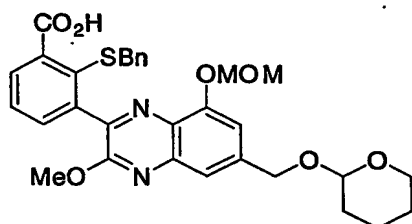
実施例 28

5 下記式[28]:



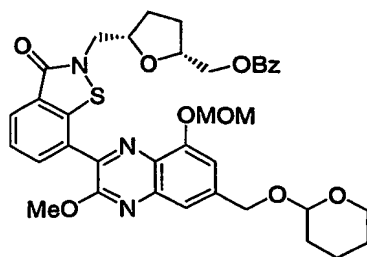
で示される化合物の合成。

(1)



10 実施例 1 - (1) の方法に準じ、実施例 11 - (8) で得られたテトラヒドロ
ピラニルエーテル体 3.00 g (6.17 mmol) から、上記カルボン酸体 2.
98 g を白色固体として得た。

(2)

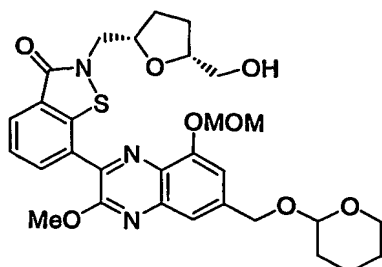


15

実施例 1 - (2) ~ (4) の方法に準じて、上記 (1) で得られたカルボン酸
体 426 mg (740 μmol) とアミン体 [A-14] から、上記ペンゾイソチ

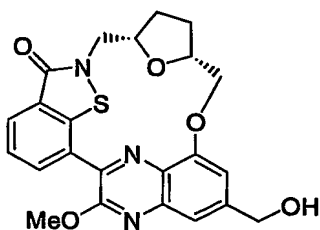
アゾロン体 120 mg を黄色固体として得た。

(3)



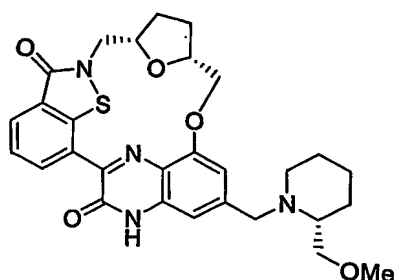
- 5 実施例 11 - (9) の方法に準じて、上記 (2) で得られたベンゾイソチアゾロン体 120 mg (171 μmol) から、上記アルコール体 120 mg を淡黄色固体として得た。

(4)



- 10 実施例 14 - (12) ~ (13) の方法に準じ、上記 (3) で得られたアルコール体 120 mg から、上記環化体 32 mg を黄色固形物として得た。

(5)



- 15 実施例 14 - (14) 及び、実施例 11 - (18) の方法に準じ、上記 (4) で得られた環化体 32 mg (70.9 μmol) とアミン体 [A-27] から、目的

化合物[28]の塩酸塩34mgを黄色固形物として得た。

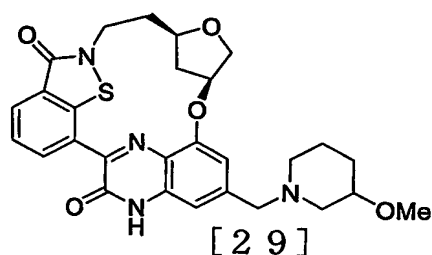
上記式[28]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–2.10 (10H, m), 2.20–4.80 (16H, m), 7.07 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.64 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.33 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 10.3 (1H, brs), 13.0 (1H, brs).

mass: 549 ($M+1$)⁺.

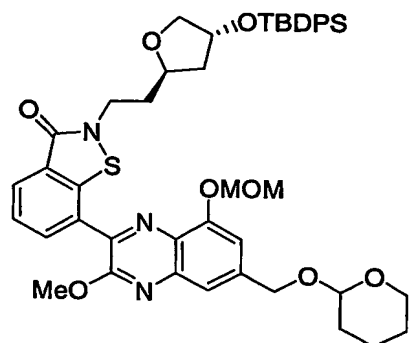
実施例29

下記式[29]:



15 で示される化合物の合成。

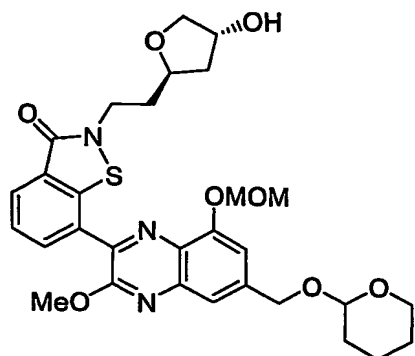
(1)



実施例1-(2)～(3)の方法に準じて、実施例28-(1)で得られたカルボン酸体1.31g (2.26 mmol)とアミン体[A-15]から、上記ベン

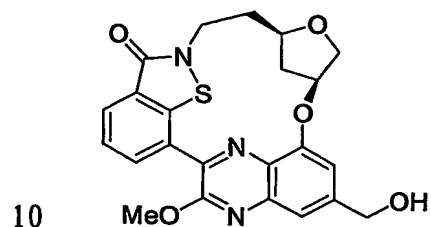
ゾイソチアゾロン体 1. 81 g を淡黄色固形物として得た。

(2)



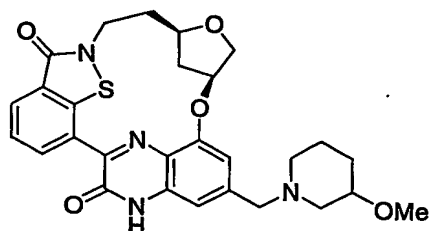
- 5 実施例 15 - (4) の方法に準じて、上記 (1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 1. 81 g (1. 89 mmol) から、上記アルコール体 1. 08 g を黄色固体として得た。

(3)



- 10 実施例 14 - (12) ~ (13) の方法に準じ、上記 (2) で得られたアルコール体 1. 08 g (1. 81 mmol) から、上記環化体 740 mg を黄色固体として得た。

15 (4)



実施例 14 - (14) 及び実施例 11 - (18) の方法に準じ、上記 (3) で

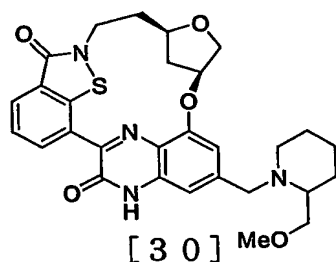
得られた環化体 42 mg (93 μ mol) とラセミアミン体 [A-22] から、ジアステレオ混合物である目的化合物 [29] のトリフルオロ酢酸塩 20 mg を黄色固体として得た。

5 上記式 [29] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.95 (5H, m), 2.25–2.31 (2H, m), 2.80–3.15 (4H, m), 3.20–3.29 (3H, m), 3.57–3.69 (2H, m), 3.82–3.95 (2H, m), 4.02–4.43 (5H, m), 5.60 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.61 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.31 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.49 (1H, brs), 13.0 (1H, brs).
mass: 535 ($M+1$)⁺.

15 実施例 30

下記式 [30]:



で示される化合物の合成。

実施例 14 – (14) 及び実施例 11 – (18) の方法に準じて、実施例 29 – (3) で得られたアルコール体 49 mg (10.9 μ mol) とラセミアミン体 [A-26] から、ジアステレオ混合物である目的化合物 [30] のトリフルオロ酢酸塩 17 mg を黄色固体として得た。

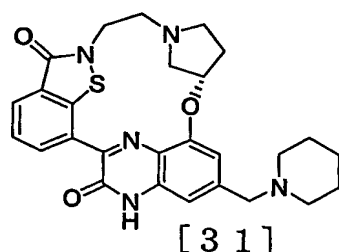
上記式 [30] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.42-1.65 (2H, m), 1.64-1.80 (3H, m), 1.94 (1H, m), 2.80-3.15 (3H, m), 3.40 (3H, m), 3.55-3.65 (4H, m), 3.82-3.95 (4H, m), 4.05-4.30 (4H, m), 4.70 (1H, m), 5.6 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.61 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.35 (1H, brs), 13.0 (1H, brs).

mass : 549 (M+1) ⁺.

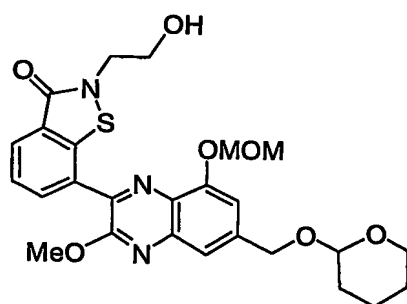
实施例 3 1

下記式[3 1]：



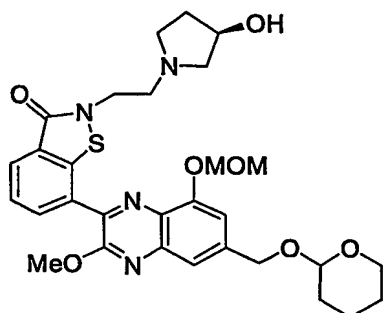
で示される化合物の合成。

(1)



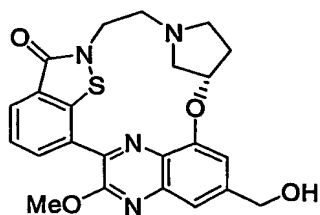
実施例 3-(1)の方法に準じ、実施例 28-(1)で得られたカルボン酸体 576mg (1.00mmol) から、上記ベンゾイソチアゾロン体 313mg を淡黄色固体として得た。

(2)



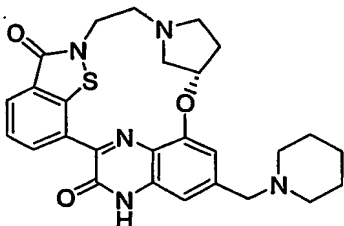
- 上記(1)で得られたベンゾイソチアゾロン体278mg (520 μ mol)の塩化メチレン溶液5mLに、0℃でトリエチルアミン220 μ L (1.56 mmol)及び塩化メタンスルホン60 μ L (780 μ mol)を攪拌しながら加えた。同温度にて反応溶液を1時間攪拌した。得られた反応溶液に1N硫酸水素カリウム水溶液を加え、室温にて反応溶液を30分間攪拌後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を真空ポンプで乾燥後、N, N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、炭酸カリウム222mg (1.56 mmol)及び(R)-3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩200mg (1.56 mmol)を加え70℃、4時間加熱攪拌した。この反応溶液に1N硫酸水素カリウム水溶液を加え、室温にて反応溶液を30分攪拌後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記アミン体114mgを淡黄色固体として得た。

(3)



実施例 14-(12)~(13)の方法に準じて、上記(2)で得られたアミン体 13mg (21 μ mol) から、上記環化体 10mg を黄色油状物として得た。

5 (4)



実施例 14-(14) 及び、実施例 11-(18) の方法に準じ、上記 (3) で得られた環化体 12 mg (21 μ mol) とピペリジンから、目的化合物 [31] の塩酸塩 13 mg を黄色固形物として得た。

10

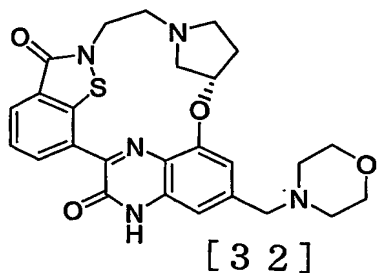
上記式[31]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20–2.10 (8H, m), 2.20–3.50 (8H, m), 3.50–4.40 (6H, m), 5.50 (1H, m), 6.98–7.10 (1H, m), 7.50–7.80 (2H, m), 7.98–8.10 (1H, m), 9.28 (1H, d, J=8.2 Hz).

mass : 504 (M+1) ⁺.

实施例 3 2

20 下記式[3 2] :



で示される化合物の合成。

実施例 14 - (14) 及び実施例 11 - (18) の方法に準じ、実施例 31 - (3) で得られた環化体 143mg (317 μ mol) とモルホリンから、目的化合物 [32] の塩酸塩 88mg を黄色固形物として得た。

5

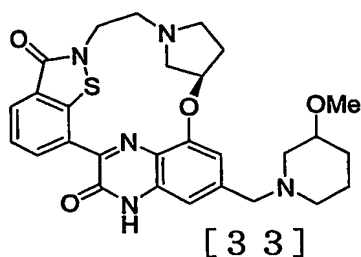
上記式 [32] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80-2.60 (6H, m), 2.80-3.50 (3H, m), 3.50-4.30 (10H, m), 4.30-4.50 (1H, m) 5.50 (1H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.40-7.80 (2H, m), 7.90-8.10 (1H, m), 9.20-9.30 (1H, m).

mass: 506 ($\text{M}+1$)⁺.

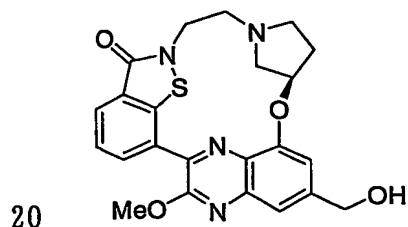
15 実施例 33

下記式 [33]:



で示される化合物の合成。

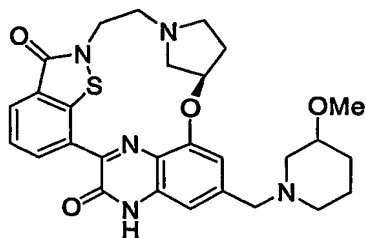
(1)



実施例 31 - (2) ~ (3) と同様の操作により、実施例 31 - (1) で得ら

れたベンゾイソチアゾロン体と (S) - 3 - ヒドロキシピロリジン塩酸塩から、
上記環化体を得た。

(2)



実施例 14 - (14) 及び実施例 11 - (18) の方法に準じ、上記 (1) で
得られた環化体 68 mg (151 μmol) とラセミアミン体 [A-22] から、
ジアステレオ混合物である目的化合物 [33] のトリフルオロ酢酸塩 37 mg を
黄色固形物として得た。

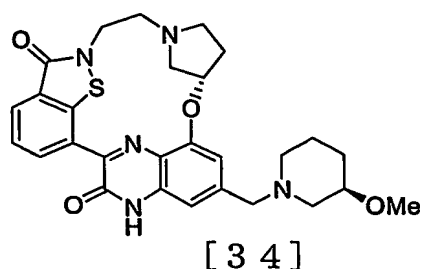
上記式 [33] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.80 - 1.20 (2H, m), 1.40 - 2.60 (8H, m), 2.60 - 3.80 (8H, m), 3.20 (3H, s), 4.10 - 4.50 (3H, m), 5.30 (1H, m), 6.90 - 7.02 (1H, m), 7.10 - 7.20 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.01 - 8.02 (1H, m), 9.30 (1H, m), 9.48 (1H, brs), 13.0 (1H, brs).

mass : 534 ($\text{M}+1$) $^+$.

実施例 34

下記式 [34] :



で示される化合物の合成。

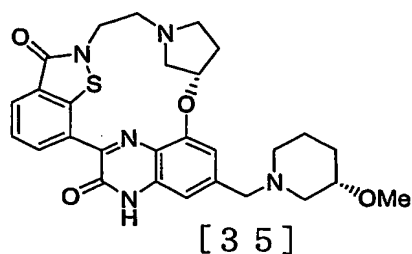
実施例 14 - (14) 及び実施例 11 - (18) の方法に準じ、実施例 31 - (3) で得られた環化体 60 mg (133 μ mol) とラセミアミン体 [A-23] から、目的化合物 [34] のトリフルオロ酢酸塩 27 mg を黄色固形物として得た。

上記式 [34] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50-2.09 (5H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.71-3.22 (3H, m), 3.24-3.28 (3H, m), 3.31-3.43 (3H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.05-4.50 (5H, m), 5.31-5.43 (1H, m), 7.00-7.29 (1H, m), 7.55-7.75 (2H, m), 8.03-8.15 (1H, m), 9.30-9.35 (1H, m), 9.65 (1H, brs), 12.9-13.2 (1H, m).
mass : 534 (M+1) $^+$.

実施例 35

下記式 [35] :



で示される化合物の合成。

実施例 14-(14) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 31-(3) で得られた環化体 60 mg (133 μ mol) とアミン体 [A-24] から、目的化合物 [35] のトリフルオロ酢酸塩 25 mg を黄色固形物として得た。

5

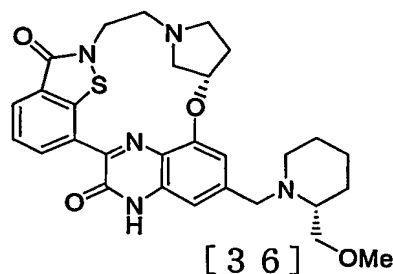
上記式[35]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 17—1. 96 (5H, m), 2. 12—2. 40 (1H, m), 2. 72—3. 23 (3H, m), 3. 23—3. 28 (3H, m), 3. 38—3. 60 (5H, m), 3. 60—3. 74 (2
10 H, m), 4. 12—4. 43 (5H, m), 5. 35—5. 41 (1H, m),
7. 06—7. 30 (1H, m), 7. 50—7. 80 (2H, m), 8. 03
—8. 06 (1H, m), 9. 31—9. 34 (1H, m), 9. 64 (1H,
b r s), 12. 9—13. 0 (1H, m).
mass: 534 (M+1) $^+$.

15

实施例 36

下記式[36]:



20 で示される化合物の合成。

実施例 14-(14) 及び実施例 11-(18) の方法に準じて、実施例 31-(3) で得られた環化体 70 mg (150 μ mol) とアミン体 [A-27] から、目的化合物 [36] のトリフルオロ酢酸塩 41 mg を黄色固形物として得た。

上記式[36]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

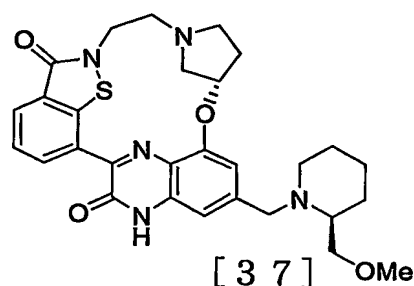
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.80 (7H, m), 2.06–2.93 (7H, m), 3.06–3.87 (10H, m), 4.25–4.39 (2H, m), 5.35 (1H, brs), 7.02 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.57 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.30 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 12.9 (1H, s).

mass : 548 ($M+1$)⁺.

10

実施例37

下記式[37]:



で示される化合物の合成。

15 実施例14-(14)及び実施例11-(18)の方法に準じて、実施例31-(3)で得られた環化体70mg (150 μmol)とアミン体[A-28]から、目的化合物[37]のトリフルオロ酢酸塩41mgを黄色固体として得た。

上記式[37]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

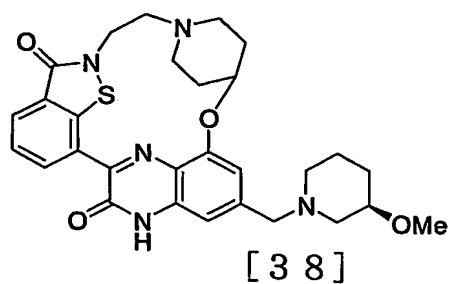
20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.80 (7H, m), 2.06–2.93 (7H, m), 3.06–3.87 (10H, m), 4.25–4.39 (2H, m), 5.35 (1H, brs), 7.02 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.57 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.30 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 12.9 (1H,

s) .

mass : 548 (M+1) ⁺.

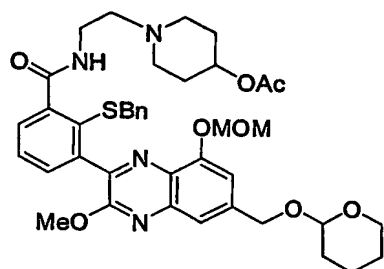
5 実施例 38

下記式[38] :



で示される化合物の合成。

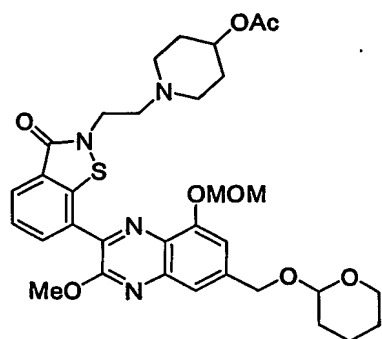
(1)



10

実施例 28 - (1) で得られたカルボン酸体 200mg (340 μmol) とアミン体[A-16]から、実施例 1 - (2) の方法に準じて、上記アミド体 250mg を橙色固体として得た。

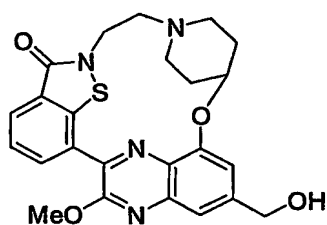
15 (2)



上記(1)で得られたアミド体190mg(0.26mmol)を窒素気流下、塩化メチレン5.0mLに溶かし、これにN-メチルピロリジン104 μ L(1.04mmol)を加え、反応液を-78℃に冷却した。これに塩化スルフルルの塩化メチレン溶液1.04mL(0.5M、0.52mmol)を-78℃で滴下し、同温で反応液を1時間攪拌した。得られた反応液を亜硫酸ナトリウムと炭酸カリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、上記ベンゾイソチアゾロン体169mgを黄色固形物として得た。

10

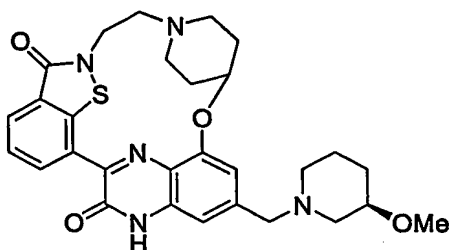
(3)



実施例11-(9)及び、実施例14-(12)～(13)の方法に準じ、上記(2)で得られたベンゾイソチアゾロン体225mg(340 μ mol)から、上記環化体46mgを黄色固体として得た。

15

(4)



実施例 14 - (14) 及び、実施例 11 - (18) の方法に準じ、上記 (3) で得られた環化体 70 mg (150 μ mol) とアミン体 [A-23] から、目的化合物 [38] 41 mg のトリフルオロ酢酸塩を黄色固体として得た。

5

上記式 [38] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

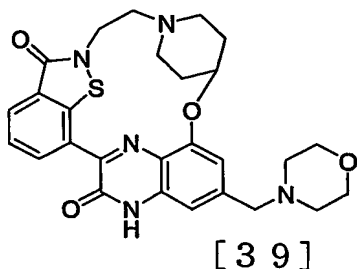
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.23-2.25 (9H, m), 2.90-3.14 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.28-3.38 (2H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.10-5.10 (6H, m), 5.43 (1H, br s), 7.02-7.14 (1H, m), 7.32-7.46 (1H, m), 7.66-7.75 (1H, m), 8.08-8.18 (1H, m), 9.46-9.52 (1H, m), 12.9 (1H, s).

mass: 548 (M+1)⁺.

15

実施例 39

下記式 [39]:



で示される化合物の合成。

20

実施例 14 - (14) 及び、実施例 11 - (18) の方法に準じ、実施例 38

－（３）で得られた環化体 46 mg (100 μ mol) とモルホリンから、目的化合物[39] 14 mg の塩酸塩を黄色固体として得た。

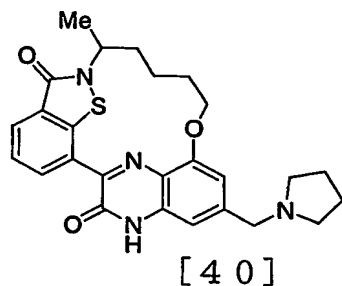
上記式[39]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.08–2.33 (4H, m), 3.03–3.80 (12H, m), 3.84–4.03 (4H, m), 4.20–4.55 (2H, m), 5.58 (1H, brs), 7.03 (1H, s), 7.66 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 9.42 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 12.9 (1H, s).

10 mass: 520 ($M+1$)⁺.

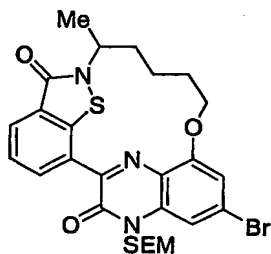
実施例 40

下記式[40]:



で示される化合物の合成。

(1)

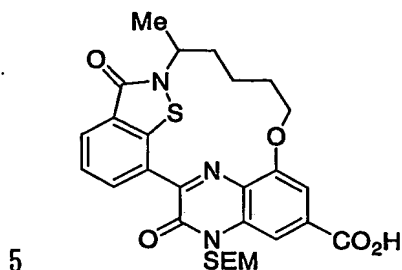


実施例 14－（２）で得られたカルボン酸体 6.61 g (8.88 mmol)

20 と J. Med. Chem., 25 (8) 964 (1982) を参考

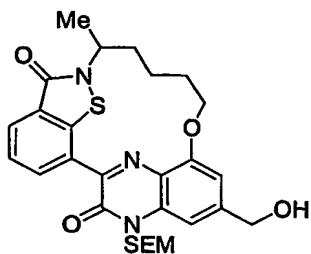
にして合成した5-アミノ-1-ヘキサノールのラセミ体から、実施例1-(2)~(5)の方法に準じて、上記ラセミ環化体2.01gを黄色固形物として得た。

(2)



実施例14-(5)~(6)の方法に準じて、上記(1)で得られたラセミ環化体529mg (880 μmol) から、上記ラセミカルボン酸体464mgを橙色固体として得た。

10 (3)

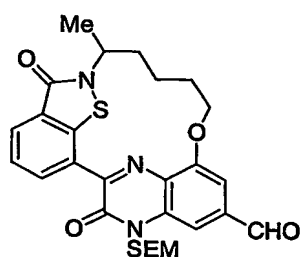


15 上記(2)で得られたラセミカルボン酸体464mg (820 μmol) をテトラヒドロフラン50mLおよびN、N-ジメチルホルムアミド14mLに溶解した後、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール199mg (1.23 mmol) を加え、室温にて11時間攪拌した。得られた反応溶液にテトラヒドロホウ酸リチウム35.6mg (1.64 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。この後反応液に、さらにテトラヒドロホウ酸リチウム35.6mg (1.64 mmol) を加え、室温で30分間攪拌し、クロロホルム50mLを加えた。飽和塩化アンモニウム水溶液30mLを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した。ろ液を

20

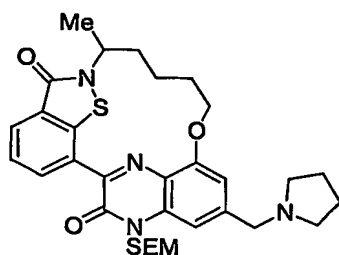
減圧濃縮した後トルエン共沸し、得られた残渣を塩化メチレン30mLおよびクロロホルム30mLに溶解した。この溶液に二酸化マンガン214mg (2.45mmol)を加えて室温にて2時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ラセミベンジルアルコール体298mgを黄褐色固体として得た。

(4)



上記(3)で得られたラセミベンジルアルコール体298mg (540μmol)をクロロホルム20mLに溶解し、二酸化マンガン468mg (5.38mmol)を加えて、室温にて11時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミアルデヒド体175mgを黄褐色固体として得た。

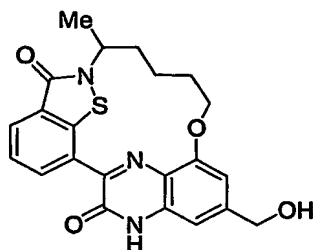
15 (5)



上記(4)で得られたラセミアルデヒド体100mg (180μmol)とピロリジン121μL (1.45mmol)のクロロホルム溶液20mLに、塩化亜鉛50mg (364μmol)とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム47mg (726μmol)のメタノール溶液2.42mLを加え、室温にて12時間攪

5 拌した。得られた反応溶液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミベンジルアミン体70mgを黄褐色固形物として得た。

(6)



10 実施例1-(6)の方法に準じて、上記(5)で得られたラセミベンジルアミン体70mg(120μmol)から、ラセミ体である目的化合物[40]の塩酸塩49mgを黄色固体として得た。

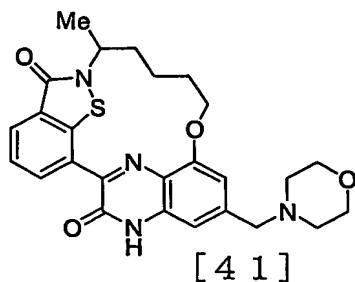
上記式[40]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.24 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.80-2.08 (10H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 4.43-4.52 (3H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.65 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.45 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.8 (1H, brs), 13.0 (1H, s).

20 mass: 477 ($M+1$) $^+$.

実施例41

下記式[41]:



で示される化合物の合成。

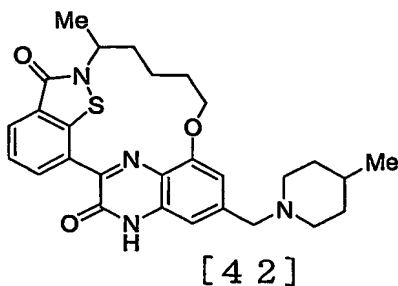
実施例 40 - (4) で得られたラセミアルデヒド体 20 mg (36 μ mol) とモルホリンから、実施例 40 - (5) ~ (6) の方法に準じ、ラセミ体である
5 目的化合物 [41] の塩酸塩 12 mg を黄褐色固体として得た。

上記式 [41] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.22 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$),
1.76-1.97 (4H, m), 2.24-2.43 (2H, m), 3.11
10 -3.29 (4H, m), 3.81-3.95 (4H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 4.41-4.47 (3H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.44 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.5 (1H, brs), 13.0 (1H, s).
15 mass: 493 ($M+1$) $^+$.

実施例 42

下記式 [42]:



で示される化合物の合成。

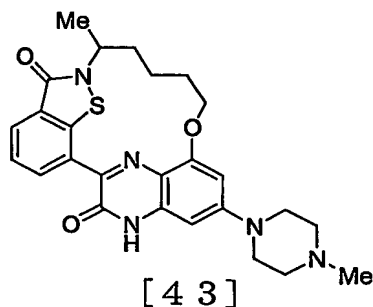
実施例 14 - (14) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 40 - (3) で得られたラセミペンシルアルコール体 177 mg (140 μ mol) と 4-メチルピペリジンから、ラセミ体である目的化合物[42]の塩酸塩 40 mg を黄褐色固体として得た。

上記式[42]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.91 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.24 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.38-1.64 (4H, m), 1.74-2.01 (5H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 4.33-4.38 (2H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.66 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.45 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.1 (1H, brs), 13.1 (1H, s).
mass: 505 ($M+1$) $^+$.

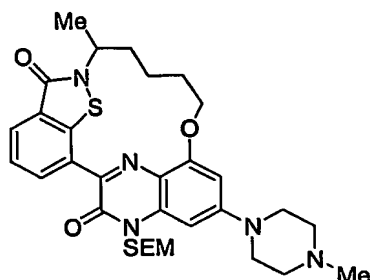
20 実施例 43

下記式[43]:



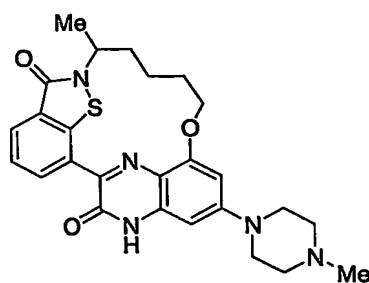
で示される化合物の合成。

(1)



実施例 40 - (1) で得られたラセミ環化体 143 mg ($51 \mu\text{mol}$) をトルエン 1.5 mL に溶解し、N-メチルピペラジン 136 μL ($122 \mu\text{mol}$)、
 5 (R) - (+) - 2, 2' - ビス (ジ-4-トリルホスフィノ) - 1, 1' - ビ
 ナフチル 9.5 mg ($15 \mu\text{mol}$)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパ
 ラジウム (0) クロロホルム付加体 5.3 mg ($5 \mu\text{mol}$)、及びナトリウム
 t-ブトキシド 9.8 mg ($102 \mu\text{mol}$) を加えて、80℃で5時間攪拌し
 10 た。得られた反応溶液を室温まで冷却し、クロロホルムで抽出後、水および飽和
 食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別し、減圧濃
 縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミ 6-ピペ
 ラジン体 30 mg を黄褐色液体として得た。

(2)



15 実施例 1 - (6) の方法に準じ、上記 (1) で得られたラセミ 6-ピペラジン
 体 30 mg ($48 \mu\text{mol}$) から、ラセミ体である目的化合物 [43] の塩酸塩 1
 mg を黄褐色固体として得た。

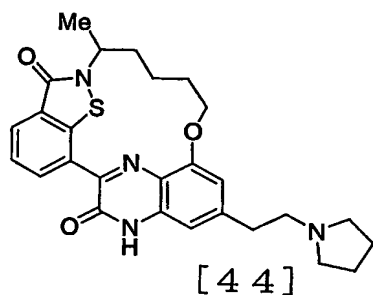
20 上記式 [43] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.22 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.78–1.90 (4H, m), 2.23–2.39 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 3.14–3.39 (6H, m), 3.96–4.11 (3H, m), 4.38–4.44 (1H, m), 4.53–4.58 (1H, m), 6.31 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.57 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.27 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.9 (1H, br s), 12.5 (1H, s).
 mass: 492 ($M+1$) $^+$.

10

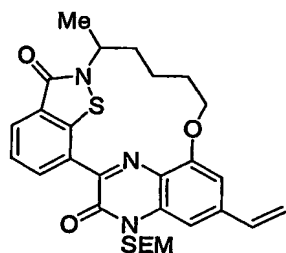
実施例 44

下記式[44]:



で示される化合物の合成。

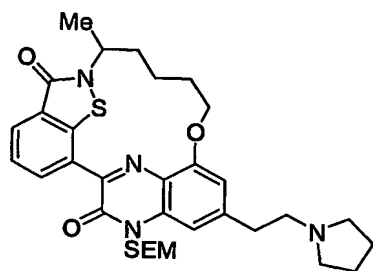
15 (1)



実施例 11-(4)の方法に準じ、実施例 40-(1)で得られたラセミ環化体 116 mg (139 μmol) から、上記ラセミビニル体 60 mg を橙色固体として得た。

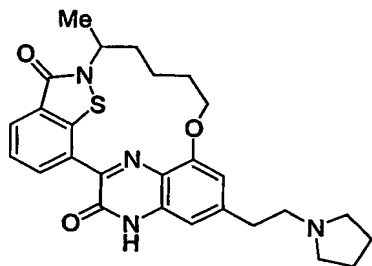
20

(2)



上記(1)で得られたラセミピロリル体 23. 5mg (43 μmol) にピロリジン 4mL を加え、封管中 120℃ にて反応液を 15 時間加熱した。得られた反応液を減圧下濃縮して、得られた残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミピロリジニルエチル体 6. 3mg を黄褐色固形物として得た。

10 (3)



実施例 1 - (6) の方法に準じ、上記(2)で得られたラセミピロリジニルエチル体 6. 3mg (10 μmol) から、ラセミ体である目的化合物[44]の塩酸塩 2. 9mg を黄褐色固体として得た。

15

上記式[44]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 23 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1. 85-2. 02 (6H, m), 2. 26-2. 62 (4H, m), 3. 05-3. 12 (2H, m), 3. 25-3. 59 (6H, m), 4. 10-4. 25 (1H, m), 4. 40-4. 48 (1H, m), 4. 54-4. 68 (1H,

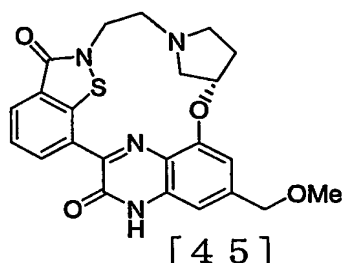
m), 6.84 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.63 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 9.41 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 10.5 (1H, brs), 12.9 (1H, s).

mass: 491 ($M+1$)⁺.

5

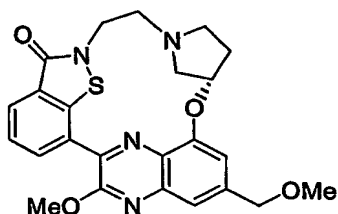
実施例 45

下記式[45]:



10 で示される化合物の合成。

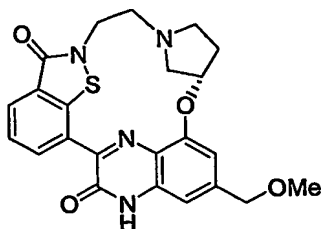
(1)



実施例 31 - (3) で得られた環化体 18.9 mg ($42 \mu\text{mol}$) およびヨウ化メチル $4 \mu\text{L}$ ($63 \mu\text{mol}$) を、N、N-ジメチルホルムアミド 10 mL
 15 に溶解した。この溶液に、氷浴下、水素化ナトリウム 2.0 mg (60%油性、 $50 \mu\text{mol}$) を加え、その温度で 2 時間攪拌した。さらにヨウ化メチル $12 \mu\text{L}$ ($189 \mu\text{mol}$)、水素化ナトリウム 6.0 mg (60%油性、 $150 \mu\text{mol}$) を氷浴下で加え、室温で 7 時間半攪拌した。得られた反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩
 20 水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。ろ液を減圧濃縮後、トルエン共沸して、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記メトキシ

メチル体 15.6 mg を黄褐色油状物として得た。

(2)



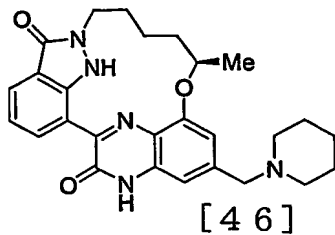
- 5 実施例 11 - (18) の方法に準じて、上記 (1) で得られたメトキシメチル体 15.6 mg (33 μ mol) から、目的化合物 [45] の塩酸塩 6.9 mg を黄褐色固体として得た。

上記式 [45] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.93—2.06 (1H, m), 2.21—2.30 (1H, m), 2.72—3.16 (4H, m), 3.25—3.45 (4H, m), 3.59—4.10 (2H, m), 4.10—4.15 (1H, m), 4.46—4.55 (2H, m), 5.33—5.43 (1H, m), 6.78—7.04 (2H, m), 7.54—7.71 (1H, m), 8.00—8.12 (1H, m), 9.31 (1H, brs), 12.8 (1H, s).
 15 mass: 451 ($M+1$) $^+$.

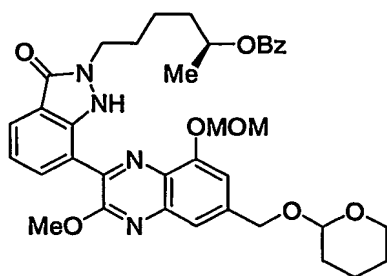
実施例 46

- 20 下記式 [46]:



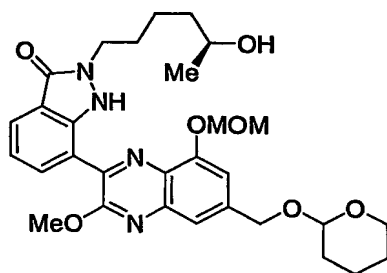
で示される化合物の合成。

(1)



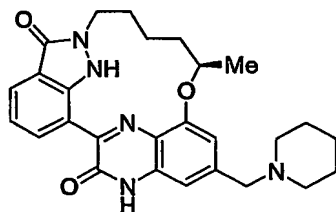
実施例 11-(9) で得られたカルボン酸体 944mg (2.0mmol) とヒ
5 トラジン体[A-18]から、実施例 11-(10) ~ (12) の方法に準じて、
上記 3-インダゾリノン体 737mg を橙色固形物として得た。

(2)



実施例 11-(9) の方法に準じ、上記 (1) で得られた 3-インダゾリノン
10 737mg から、上記アルコール体 531mg を橙色固形物として得た。

(3)



上記 (2) で得られたアルコール体 531 (940 μmol) とピペリジンから、
15 実施例 11-(14) ~ (18) の方法に準じて、目的化合物[46] の塩酸塩 9
5mg を紫色固形物として得た。

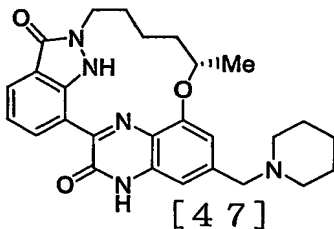
上記式[46]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.44 (1H, m), 1.48
(3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.65–2.00 (10H, m), 2.05
–2.15 (1H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 3.20–3.2
5 8 (1H, m), 3.30–3.38 (1H, m), 3.86–3.98 (1H,
m), 4.12–4.22 (1H, m), 4.24–4.34 (1H, m), 4.
36–4.44 (1H, m), 4.76–4.88 (1H, m), 6.95 (1
H, s), 7.17 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.
83 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 9.22 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$),
10 10.8–10.9 (1H, brs), 11.4 (1H, s), 12.8 (1H,
s).

mass: 474 ($M+1$)⁺.

15 実施例 47

下記式[47]:



で示される化合物の合成。

実施例 46 と同様の操作により、実施例 11 – (9) で得られたカルボン酸体
20 とヒドラジン体[A-19]から、目的化合物[47]の塩酸塩を得た。

上記式[47]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.44 (1H, m), 1.48
(3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.65–2.00 (10H, m), 2.05
25 –2.15 (1H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 3.20–3.2

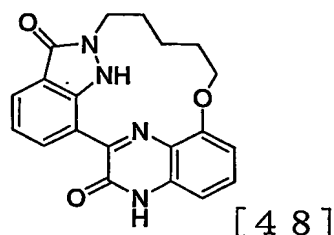
8 (1H, m), 3.30–3.38 (1H, m), 3.86–3.98 (1H, m), 4.12–4.22 (1H, m), 4.24–4.34 (1H, m), 4.36–4.44 (1H, m), 4.76–4.88 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.17 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 9.22 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 10.8–10.9 (1H, brs), 11.4 (1H, s), 12.8 (1H, s).

mass: 474 ($M+1$)⁺.

10

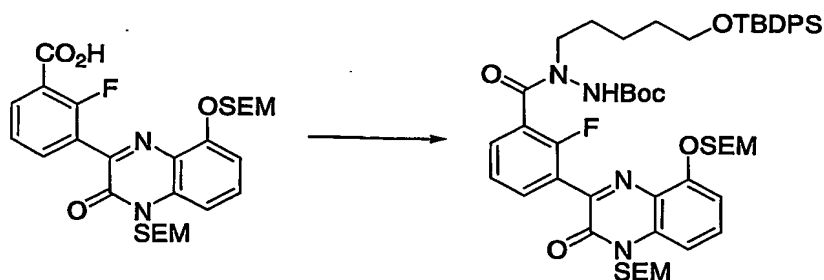
実施例 48

下記式[48]:



で示される化合物の合成。

15 (1)

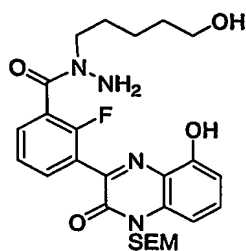


国際公開第02/02550号パンフレットの実施例110-2)を参考にして合成したカルボン酸体200mg (367 μmol) のクロロホルム溶液5mLに、トリエチルアミン167 μL (1.20 mmol) 及び塩化2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム102mg (602 μL) を加え、10分間攪拌した。その後、この溶液にヒドラジン体[A-20]275mg (602 μL) を

20

加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ヒドラジド体 213 mg を黄色油状物として得た。

(2)

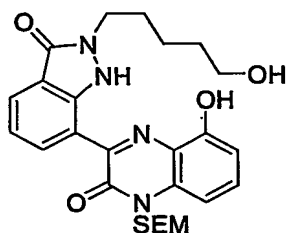


5

上記(1)で得られたヒドラジド体 50 mg ($50.9 \mu\text{mol}$) に 10% 塩酸メタノール溶液 2 mL を加え、室温で 15 時間攪拌した。得られた反応溶液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記脱 Boc 体 28 mg を黄色油状物として得た。

10

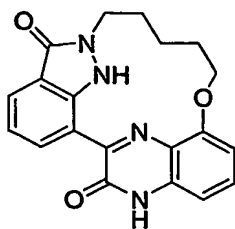
(3)



実施例 11-(12)の方法に準じ、上記(2)で得られた脱 Boc 体 28 mg から、上記 3-インダゾリノン体 14 mg ($27 \mu\text{mol}$) を橙色固形物として得た。

15

(4)



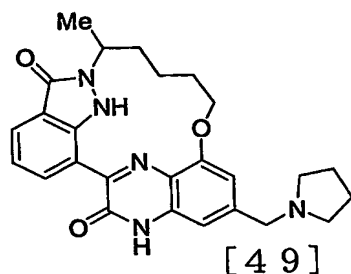
実施例 1 - (5) ~ (6) の方法に準じて、上記 (3) で得られた 3-インダゾリノン体 14 mg (27 μ mol) から、目的化合物 [48] 8 mg を橙色固形物として得た。

5 上記式 [48] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.73 - 2.10 (6H, m), 4.00 - 4.11 (2H, m), 4.15 - 4.23 (2H, m), 6.84 - 6.90 (2H, m), 7.17 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 9.24 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 11.6 (1H, s), 12.6 (1H, brs).
 10 mass : 363 (M+1) $^+$

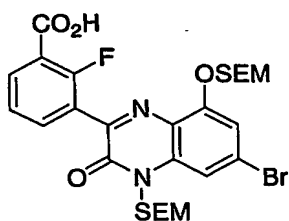
実施例 49

15 下記式 [49] :



で示される化合物の合成。

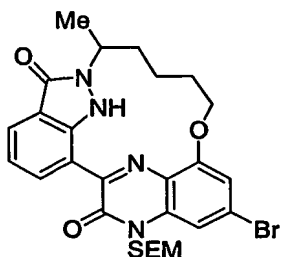
(1)



20 実施例 11 - (9) の方法に準じ、実施例 14 - (1) で得られた SEM 保護体 10.0 g (mmol) から、上記カルボン酸体 8.42 g を淡黄色固体とし

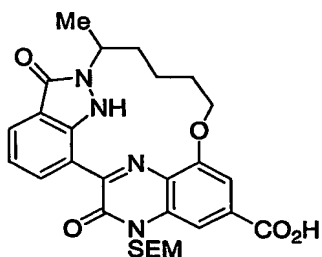
て得た。

(2)



- 5 上記(1)で得られたカルボン酸体15.6mg ($33\mu\text{mol}$)とラセミヒドラジン体[A-21]から、実施例48-(1)~(4)のマクロサイクル化までの方法に準じて、上記ラセミ環化体6.9mgを黄褐色固体として得た。

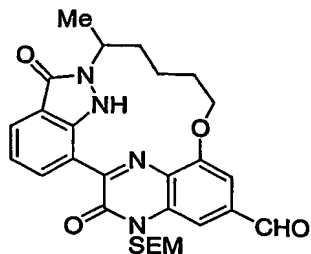
(3)



10

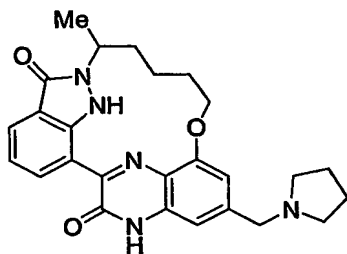
上記(2)で得られたラセミ環化体192mg ($326\mu\text{mol}$)から、実施例14-(5)~(6)の方法に準じ、上記ラセミカルボン酸体188mgを橙色固体として得た。

15 (4)



上記(3)で得られたラセミカルボン酸体188mg (340 μmol) をテトラヒドロフラン10mLに溶解した後、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール83mg (510 μmol) を加え、室温にて17時間攪拌した。得られた反応溶液にテトラヒドロホウ酸ナトリウム26mg (680 μmol) および水10mLをゆっくり加え、室温で20分攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した。減圧濃縮した後、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製した。得られた化合物を塩化メチレン6mLに溶解し、二酸化マンガン133mg (1.53mmol) を加えて室温にて18時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ラセミアルデヒド体44mgを橙色固形物として得た。

(5)



上記(4)で得られたラセミアルデヒド体22mg (41 μmol) とピロリジンから、実施例40-(5)～(6)の方法に準じて、ラセミ体である目的化合物[49]の塩酸塩12mgを濃紫色固体として得た。

上記式[49]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

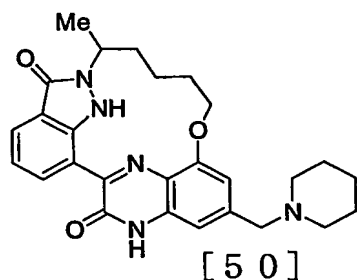
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 1.71—1.85 (6H, m), 1.92—2.17 (4H, m), 2.96—3.05 (2H, m), 3.25—3.45 (2H, m), 4.08—4.15 (1H, m), 4.31—4.39 (3H, m), 4.48—4.54 (1H,

m), 6.95 (1H, s), 7.16 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.5 (1H, brs), 10.9 (1H, s), 12.8 (1H, s).

5 mass : 460 ($M+1$)⁺.

実施例 50

下記式[50]:



10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

で示される化合物の合成。

実施例 40—(5)～(6)の方法に準じて、実施例 49—(4)で得られたラセミアルデヒド体 102mg (169 μ mol) とピペリジンから、ラセミ体である目的化合物[50]の塩酸塩 79mg を深緑色固体として得た。

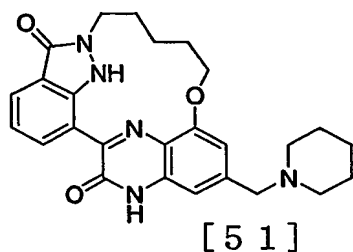
上記式[50]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.75—1.86 (10H, m), 2.05—2.19 (2H, m), 2.88—2.95 (2H, m), 3.25—3.56 (2H, m), 4.17—4.24 (1H, m), 4.32—4.46 (3H, m), 4.56—4.73 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.10 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.2 (1H, brs), 11.0 (1H, s), 12.9 (1H, s).

mass : 474 (M+1)⁺.

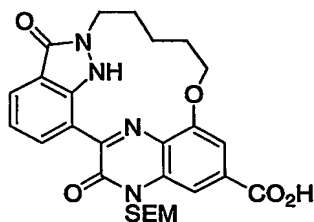
実施例 5 1

5 下記式[5 1] :



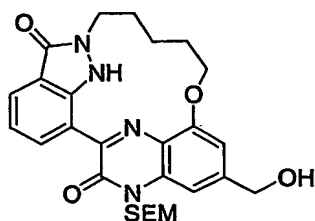
で示される化合物の合成。

(1)



10 実施例 4 9 - (1) で得られたカルボン酸体 2. 4 8 g (3. 8 7 mmol) から、実施例 4 8 - (1) ~ (4) のマクロサイクル化までの方法及び実施例 1 4 - (5) ~ (6) に準じて、上記カルボン酸体 5 8 0 mg を黄褐色固形物として得た。

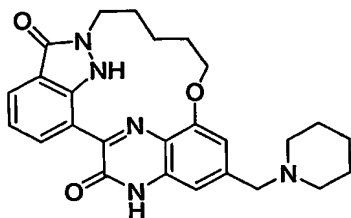
15 (2)



上記 (1) で得られたカルボン酸体 5 8 0 mg (1. 0 8 mmol) をテトラヒドロフラン 6 0 mL および N、N-ジメチルホルムアミド 6 0 mL に溶解した

後、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール262mg (1.62mmol)を加え、60℃にて30分間攪拌し、続いて、室温にて11時間攪拌した。得られた反応溶液にテトラヒドロホウ酸リチウム47mg (2.16mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。この後さらに、この反応溶液にテトラヒドロホウ酸リチウム500mg (23mmol)を加え、室温で1時間攪拌し、クロロホルム100mLを加えた。次に、この溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液50mLを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した。減圧濃縮した後トルエン共沸し、得られた残渣をクロロホルム100mLに溶解した。得られた溶液に二酸化マンガン282mg (3.24mmol)を加えて室温にて1時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ベンジルアルコール体320mgを橙色液体として得た。

15 (3)



上記(2)で得られたベンジルアルコール体88mg (168 μ mol)とピペリジンから、実施例11-(17)及び、実施例1-(6)の方法に準じ、目的化合物[51]の塩酸塩55mgを濃紫色固体として得た。

20

上記式[51]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35-1.40 (1H, m), 1.66-2.26 (11H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 4.31-4.37 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.21

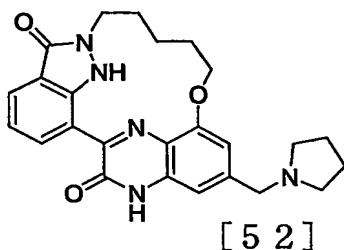
(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.26 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.3 (1H, brs), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

mass : 460 ($M+1$)⁺.

5

実施例 5 2

下記式[5 2]:



10 で示される化合物の合成。

実施例 5 1 - (2) で得られたベンジルアルコール体 66 mg (127 μmol) とピロリジンから、実施例 1 1 - (17) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じて、目的化合物[5 2] の塩酸塩 28 mg を深緑色固体として得た。

15 上記式[5 2]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

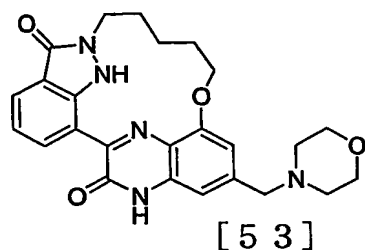
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.83—1.90 (6H, m), 1.92—2.03 (4H, m), 3.03—3.10 (2H, m), 3.36—3.44 (2H, m), 4.05—4.09 (2H, m), 4.22—4.26 (2H, m), 4.41—4.43 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.19 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.33 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.25 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.0 (1H, brs), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

20

mass : 446 ($M+1$)⁺.

実施例 5 3

下記式[5 3] :



5 で示される化合物の合成。

実施例 1 1 - (1 7) 及び、実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 5 1 - (2) で得られたベンジルアルコール体 1 0 m g (1 9 μ m o l) とモルホリンから、目的化合物[5 3] の塩酸塩 7 m g を黄緑色固体として得た。

10 上記式[5 3]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

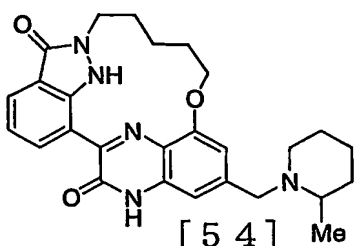
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1 . 8 1 — 1 . 9 5 (4 H , m) , 2 . 0 4 — 2 . 2 6 (2 H , m) , 3 . 1 1 — 3 . 2 1 (4 H , m) , 3 . 6 9 — 3 . 8 1 (2 H , m) , 3 . 9 1 — 3 . 9 9 (2 H , m) , 4 . 0 5 — 4 . 1 0 (2 H , m) , 4 . 2 6 — 4 . 3 1 (2 H , m) , 4 . 4 1 — 4 . 4 6 (2 H , m) ,
15 7 . 0 2 (1 H , s) , 7 . 2 1 (1 H , t , J = 7 . 8 \text{ Hz}) , 7 . 2 6 (1 H , s) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 7 . 8 \text{ Hz}) , 9 . 2 8 (1 H , d , J = 7 . 8 \text{ Hz}) , 1 0 . 7 (1 H , b r s) , 1 1 . 6 (1 H , s) , 1 2 . 9 (1 H , s) .

mass : 4 6 2 ($\text{M} + 1$) $^+$.

20

実施例 5 4

下記式[5 4] :



で示される化合物の合成。

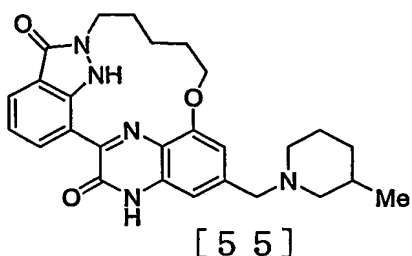
実施例 11 - (17) 及び、実施例 1 - (6) の方法に準じて、実施例 51 - (2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19 μ mol) と 2-メチル
5 ピペリジンのラセミ体から、ラセミ体である目的化合物 [54] の塩酸塩 6 mg を濃緑色固体として得た。

上記式 [54] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.36—1.50 (3H, m), 1.6
10 6—1.92 (10H, m), 1.94—2.08 (2H, m), 2.71—2.
82 (1H, m), 3.01—3.11 (2H, m), 4.03—4.13 (3
H, m), 4.23—4.35 (2H, m), 4.71—4.77 (1H, m),
6.99—7.18 (1H, m), 7.21 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.
31—7.40 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.2
15 6 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.2 (1H, brs), 11.6 (1H,
s), 12.9 (1H, s).
mass : 474 ($M+1$) $^+$.

20 実施例 55

下記式 [55] :



で示される化合物の合成。

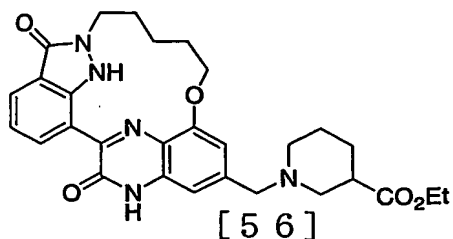
実施例 11 - (17) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 51 - (2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19 μ mol) と 3-メチルピペリジンのラセミ体から、ラセミ体である目的化合物 [55] の塩酸塩 7 mg を緑色固体として得た。

上記式 [55] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$),
 1.75—2.12 (11H, m), 3.20—3.40 (4H, m), 4.04—4.10 (2H, m), 4.25—4.28 (2H, m), 4.32—4.34 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.20 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.26 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.4 (1H, brs), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).
 mass: 474 ($M+1$) $^+$.

実施例 56

下記式 [56]:



で示される化合物の合成。

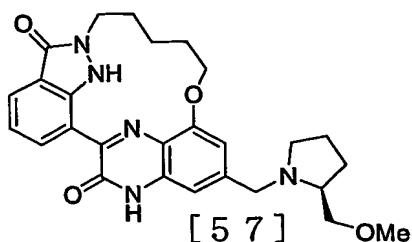
実施例 11-(17) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 51-(2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19 μ mol) と 3-エトキシカルボニルピペリジンのラセミ体から、ラセミ体である目的化合物[56]の塩酸塩 8 mg を黄緑色固体として得た。

上記式[56]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.44–1.49 (1H, m), 1.72–1.97 (6H, m), 2.01–2.12 (3H, m), 2.89–3.09 (4H, m), 3.50–3.58 (1H, m), 4.04–4.12 (4H, m), 4.25–4.31 (2H, m), 4.40–4.44 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.22 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.29 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.3 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).
mass: 532 ($M+1$) $^+$.

实施例 57

20 下記式〔57〕：



で示される化合物の合成。

実施例 11-(17) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 51-(2) で得られたベンジルアルコール体 10mg (19 μ mol) と (S)-2-メト

キシメチルピロリジンから、目的化合物[57]の塩酸塩6mgを濃緑色固体として得た。

上記式[57]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

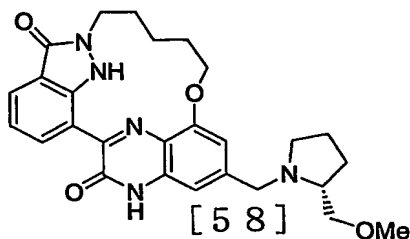
5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67—2.07 (9H, m), 2.12—2.25 (1H, m), 3.06—3.28 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.66—3.92 (3H, m), 3.95—4.10 (2H, m), 4.11—4.34 (3H, m), 4.57—4.63 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.16 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.29—7.69 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.21 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 10.8 (1H, br s), 11.5 (1H, s), 12.8 (1H, s).

mass: 490 ($M+1$) $^+$.

15

実施例58

下記式[58]:



で示される化合物の合成。

20 実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じて実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19 μmol)と(R)-2-メトキシメチルピロリジンから、目的化合物[58]の塩酸塩9mgを濃緑色固体として得た。

上記式[58]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

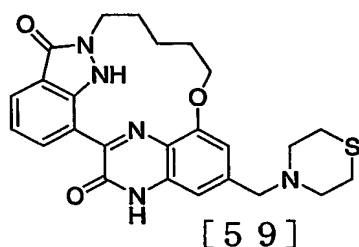
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.68–2.20 (10H, m), 3.12–3.19 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.61–3.83 (3H, m), 4.03–4.06 (2H, m), 4.22–4.34 (3H, m), 4.58–4.63 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.19 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.29 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.25 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.6 (1H, brs), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

mass: 490 ($M+1$) $^+$.

10

実施例 59

下記式[59]:



15 で示される化合物の合成。

実施例 11 – (17) 及び実施例 1 – (6) の方法に準じ、実施例 51 – (2) で得られたベンジルアルコール体 10mg (19 μmol) とチオモルホリンから、目的化合物[59] の塩酸塩 8mg を濃紫色固体として得た。

20 上記式[59]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

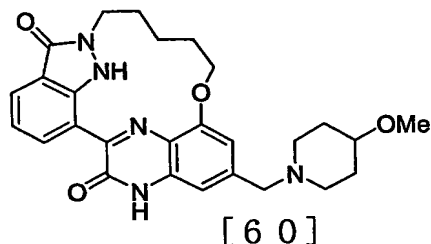
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.83–1.90 (4H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.71–2.87 (2H, m), 3.05–3.21 (2H, m), 3.40–3.45 (2H, m), 3.56–3.75 (2H, m), 4.05–4.11 (2H, m), 4.23–4.32 (2H, m),

4. 40–4. 49 (2H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 21 (1H, t, $J=7. 8\text{ Hz}$), 7. 29 (1H, s), 7. 88 (1H, d, $J=7. 8\text{ Hz}$), 9. 27 (1H, d, $J=7. 8\text{ Hz}$), 10. 7 (1H, brs), 11. 6 (1H, s), 12. 9 (1H, s).

5 mass : 478 ($M+1$)⁺.

実施例 60

下記式[60]:



で示される化合物の合成。

実施例 11 – (17) 及び実施例 1 – (6) の方法に準じ、実施例 51 – (2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19 μmol) とアミン体 [A-29] から、目的化合物 [60] の塩酸塩 6 mg を黄土色固体として得た。

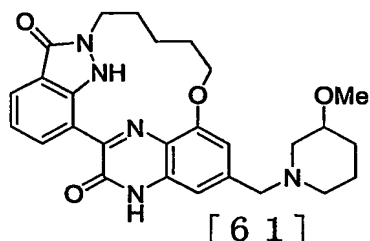
上記式 [60] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 55–1. 65 (1H, m), 1. 81–1. 98 (5H, m), 2. 02–2. 27 (4H, m), 2. 95–3. 22 (5H, m), 3. 26 (3H, s), 4. 05–4. 11 (2H, m), 4. 25–4. 30 (2H, m), 4. 35–4. 42 (2H, m), 7. 00–7. 04 (1H, m), 7. 21 (1H, t, $J=7. 8\text{ Hz}$), 7. 27 (1H, s), 7. 88 (1H, d, $J=7. 8\text{ Hz}$), 9. 28 (1H, d, $J=7. 8\text{ Hz}$), 10. 2 (1H, brs), 11. 6 (1H, s), 12. 9 (1H, s).

mass : 490 (M+1)⁺.

実施例 6 1

5 下記式[6 1] :



で示される化合物の合成。

実施例 1 1 - (1 7) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 5 1 - (2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19 μmol) とラセミアミン体[A - 2 2]から、ラセミ体である目的化合物[6 1] の塩酸塩 8 mg を緑色固体として得た。

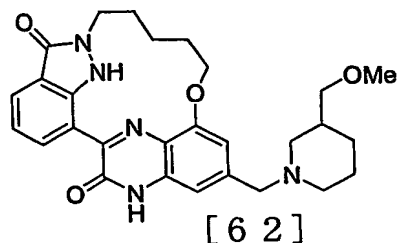
上記式[6 1]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 2 1—1. 2 3 (1H, m) , 1. 3 8—1. 5 6 (1H, m) , 1. 6 1—1. 9 5 (6H, m) , 2. 0 1—2. 1 0 (2H, m) , 2. 9 5—3. 2 0 (1H, m) , 3. 2 0—3. 5 6 (5H, m) , 3. 5 6—3. 8 0 (2H, m) , 4. 0 2—4. 1 0 (2H, m) , 4. 1 8—4. 2 4 (2H, m) , 4. 2 4—4. 4 1 (2H, m) , 6. 9 7—7. 0 4 (1H, m) , 7. 1 5—7. 4 0 (2H, m) , 7. 8 5—7. 8 6 (1H, m) , 9. 2 4—9. 2 5 (1H, m) , 11. 2 (1H, brs) , 11. 6 (1H, s) , 12. 8—12. 9 (1H, m) .

mass : 490 (M+1)⁺.

実施例 6 2

下記式[6 2] :

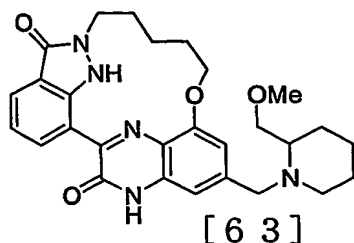


で示される化合物の合成。

- 5 実施例 1 1 - (1 7) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じて、実施例 5 1 - (2) で得られたベンジルアルコール体 1 0 m g (1 9 μ m o l) とラセミアミン体 [A - 2 5] から、ラセミ体である目的化合物 [6 2] の塩酸塩 7 m g を濃緑色固体として得た。
- 10 上記式 [6 2] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 1 2—1. 2 4 (1H, m) , 1. 6 6—1. 7 4 (1H, m) , 1. 7 8—1. 9 6 (6H, m) , 2. 0 0—2. 0 7 (2H, m) , 2. 1 7—2. 2 6 (1H, m) , 2. 6 7—2. 8 7 (2H, m) , 3. 2 0 (3H, s) , 3. 6 1—3. 8 1 (4H, m) , 4. 0 6—4. 0 9 (2H, m) , 4. 2 2—4. 2 5 (2H, m) , 4. 3 3—4. 3 6 (2H, m) , 6. 9 8 (1H, s) , 7. 1 9 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$) , 7. 3 4 (1H, s) , 7. 8 6 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$) , 9. 2 6 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$) , 10. 6 (1H, b r s) , 11. 6 (1H, s) , 12. 9 (1H, s) .
- 15
- 20 m a s s : 5 0 4 ($M+1$) $^+$.

実施例 6 3

下記式[6 3] :



で示される化合物の合成。

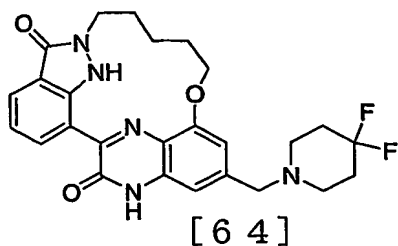
実施例 11-(17) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 52-(2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19 μ mol) とラセミアミン体 [A-26] から、ラセミ体である目的化合物 [63] の塩酸塩 6 mg を濃紫色固体として得た。

上記式 [63] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40—2.00 (10H, m), 2.00—2.12 (2H, m), 2.82—3.18 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.77—3.88 (2H, m), 4.02—4.10 (2H, m), 4.11—4.40 (4H, m), 4.66—4.73 (1H, m), 7.01—7.07 (1H, m), 7.18—7.24 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.28 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.96 (1H, brs), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).
mass: 504 ($M+1$) $^+$.

実施例 64

下記式 [64]:



で示される化合物の合成。

実施例 11-(17) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 51-(2) で得られたベンジルアルコール体 10mg (19 μ mol) と 4, 4-ジフルオロピペリジンから、目的化合物[64] の塩酸塩 8mg を濃紫色固体として得た。

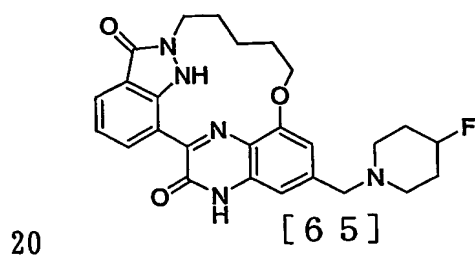
5

上記式[64]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.81-1.96 (4H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.45-2.56 (2H, m), 3.18-3.29 (4H, m), 4.05-4.11 (2
10 H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.44-4.73 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.21 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.27 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 11.0 (1H, brs), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).
15 mass: 496 ($M+1$) $^+$.

実施例 65

下記式[65]:



で示される化合物の合成。

実施例 11-(17) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 51-(2) で得られたベンジルアルコール体 10mg (19 μ mol) と 4-フルオロピペリジンから、目的化合物[65] の塩酸塩 5mg を茶色固体として得た。

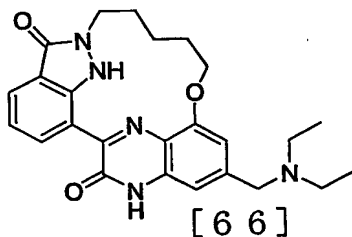
上記式[65]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.80–2.00 (4H, m), 2.01–2.20 (6H, m), 3.02–3.35 (4H, m), 4.05–4.09 (2H, m), 4.25–4.29 (2H, m), 4.30–4.44 (2H, m), 4.92–5.08 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.21 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$); 7.32 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.27 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.6 (1H, brs), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

mass: 478 ($M+1$) $^+$.

実施例66

下記式[66]:



で示される化合物の合成。

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じて、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19 μmol)とジエチルアミンから、目的化合物[66]の塩酸塩5mgを茶色固体として得た。

上記式[66]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.25 (6H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.82–1.93 (4H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 3.06–3.23 (4H, m), 4.05–4.11 (2H, m), 4.24–4.30 (2H, m), 4.37–4.40 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.

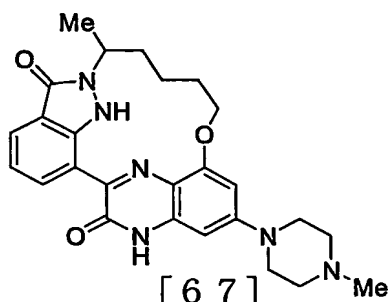
2.2 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.28 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.94 (1H, brs), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

mass: 448 ($M+1$)⁺.

5

実施例 67

下記式[67]:



10 で示される化合物の合成。

実施例 43の方法に準じ、実施例 49-(2)で得られたラセミ環化体 30 mg (51 μ mol) から、ラセミ体である目的化合物[67]の塩酸塩 8.1 mg を濃緑色固体として得た。

15 上記式[67]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.76-1.86 (4H, m), 2.08-2.28 (2H, m), 2.84 (3H, d, $J=4.8$ Hz) 3.13-3.29 (4H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.99-4.10 (2H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.60-4.66 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.88 (1H, s) 7.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.98 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.6 (1H, brs), 11.0 (1H, s), 12.5 (1H,

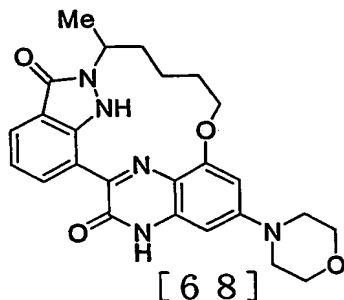
20

s) .

mass : 475 (M+1) ⁺.

実施例 6 8

5 下記式[6 8] :



で示される化合物の合成。

実施例 4 3 の方法に準じ、実施例 4 9 - (2) で得られたラセミ環化体 2 0 m
g (3 4 μ m o l) とモルホリンから、ラセミ体である目的化合物[6 8] の塩酸
10 塩 1 1 m g を濃緑色固体として得た。

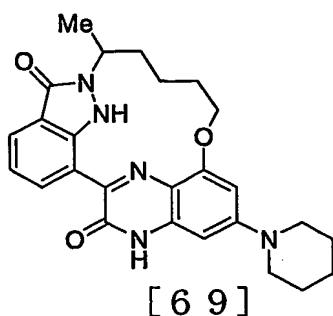
上記式[6 8]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 1 4 (3 H, d, J = 6. 0 H z) ,
1. 7 1 - 1. 8 6 (4 H, m) , 2. 0 6 - 2. 2 7 (2 H, m) , 3. 1 7
15 - 3. 3 1 (4 H, m) , 3. 7 5 - 3. 8 0 (4 H, m) , 4. 0 1 - 4. 1
7 (1 H, m) , 4. 3 7 - 4. 4 3 (1 H, m) , 4. 5 8 - 4. 6 4 (1 H,
m) , 6. 2 8 (1 H, s) , 6. 8 0 (1 H, s) , 7. 1 9 (1 H, t, J
= 7. 8 H z) , 7. 7 3 (1 H, d, J = 7. 8 H z) , 8. 9 6 (1 H, d,
J = 7. 8 H z) , 11. 0 (1 H, s) , 12. 4 (1 H, s) .

20 mass : 462 (M+1) ⁺.

実施例 6 9

下記式[6 9] :



で示される化合物の合成。

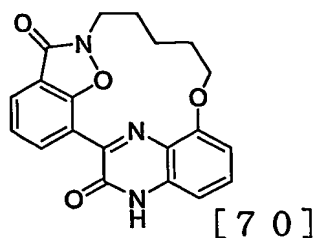
実施例 43 の方法に準じ、実施例 49 - (2) で得られたラセミ環化体 20 mg (34 μ mol) とピペリジンから、ラセミ体である目的化合物[69]の塩酸
5 塩 11 mg を濃緑色固体として得た。

上記式[69]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$),
1.73-1.87 (6H, m), 2.06-2.28 (4H, m), 2.72
10 -2.85 (2H, m), 3.12-3.36 (2H, m), 4.01-4.1
8 (3H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.53-4.65 (1H,
m), 6.32 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.21 (1H, t, J
 $=7.8\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.98 (1H, d,
 $J=7.8\text{ Hz}$), 10.6 (1H, br s), 11.0 (1H, s), 12.
15 5 (1H, s).
mass : 460 ($M+1$) $^+$.

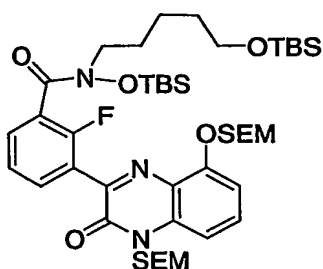
実施例 70

20 下記式[70]:



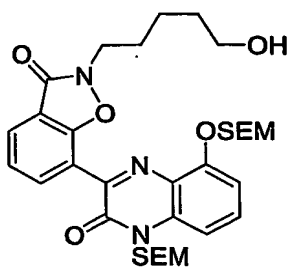
で示される化合物の合成。

(1)



- 5 実施例 48 - (1) の出発原料であるカルボン酸体 82 mg ($190 \mu\text{mol}$) とヒドロキシルアミン体 [A-30] 98 mg ($282 \mu\text{mol}$) から、実施例 1 - (2) の方法に準じ、上記ヒドロキシルアミド体 71 mg を淡黄色油状物として得た。

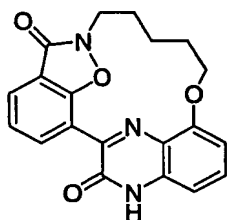
10 (2)



実施例 15 - (4) の方法に準じ、上記 (1) で得られたヒドロキシルアミド体 71 mg ($80 \mu\text{mol}$) から、上記 3 - ベンゾイソキサゾロン体 40 mg を黄色固体として得た。

15

(3)



実施例1-(4)~(6)の方法に準じ、上記(2)で得られた3-ベンゾイソキサゾロン体40mgから、目的化合物[70] 9mgを黄色固体として得た。

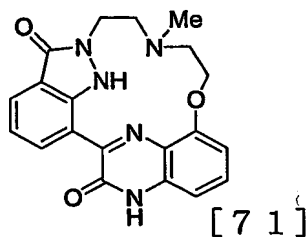
5 上記式[70]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.82 (4H, m), 2.05 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.91 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.05 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 12.6 (1H, s).

10 mass: 364 ($M+1$) $^+$.

実施例71

下記式[71]:



15 16 以上で示される化合物の合成。

実施例48-(1)の出発原料であるカルボン酸体711mg (1.27mmol)とヒドラジン体[A-31]576mg (1.65mmol)から、実施例48の方法に準じ、目的化合物[71]の塩酸塩84mgを黄色固形物として得た。

20

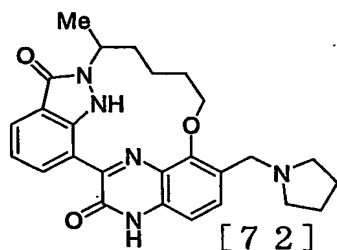
上記式[71]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.00 (3H, brs), 3.55–3.75 (2H, m), 4.20–4.65 (6H, m), 6.93 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.24 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.78 (1H, brs), 11.5 (1H, brs), 12.8 (1H, s).

mass: 378 ($M+1$) $^+$.

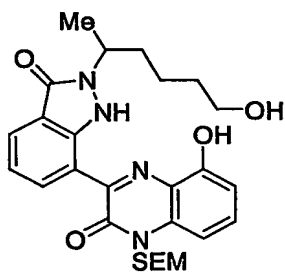
10 実施例 72

下記式[72]:



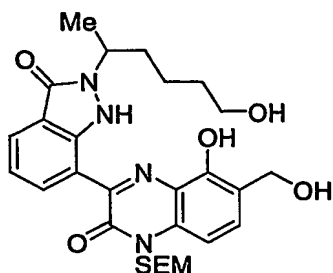
で示される化合物の合成。

(1)



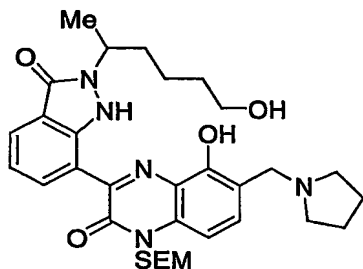
実施例 48-(1) の出発原料であるカルボン酸体 287mg (0.50mmol) とラセミヒドラジン体 [A-21] から、実施例 48-(1) ~ (3) の方法に準じ、上記ラセミジオール体 121mg を黄色油状物として得た。

20 (2)



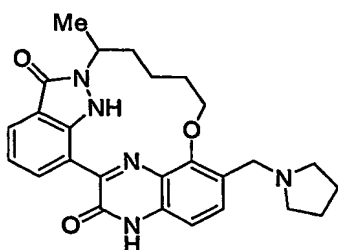
上記(1)で得られたラセミジオール体370mg(0.705mmol)を
テトラヒドロフラン10mLに溶解して、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液
1mLと35%ホルマリン水溶液2.5mLを加えた。室温で終夜攪拌した後、
5 得られた反応溶液を50℃にて2時間攪拌した。この反応液を室温に戻し、酢酸
エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マ
グネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、上記ラセミトリオール体366
mgを橙色油状物として得た。

10 (3)



上記(2)で得られたラセミトリオール体55mg(0.10mmol)をト
ルエン3mLに溶解し、酢酸0.3mLおよびピロリジン0.3mLを加え、5
0℃にて2日間加熱攪拌した。得られた反応溶液を室温に冷却した後、水にあげ、
15 酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウム
で乾燥、濾別した後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで
精製し、上記ラセミベンジルアミン体46mgを橙色油状物として得た。

(4)



上記(3)で得られたラセミベンジルアミン体10mg (17 μ mol)から、実施例1-(5)~(6)の方法に準じ、ラセミ体である目的化合物[72]の塩酸塩5mgを黄色固形物として得た。

5

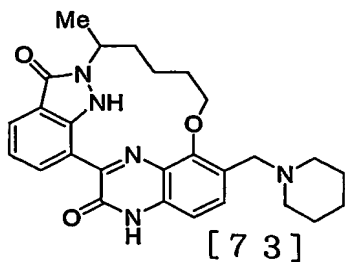
上記式[72]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$),
 1.30-1.50 (2H, m), 1.80-2.10 (7H, m), 2.20
 -2.40 (1H, m), 3.02-3.25 (2H, m), 3.30-3.4
 10 2 (1H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 4.00-4.10 (2H,
 m), 4.30-4.50 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$),
 7.25 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$),
 7.88 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$),
 10.50-10.60 (1H, m), 10.84 (1H, s), 12.94 (1
 15 H, s).

mass: 460 ($M+1$) $^+$.

実施例73

20 下記式[73]:



で示される化合物の合成。

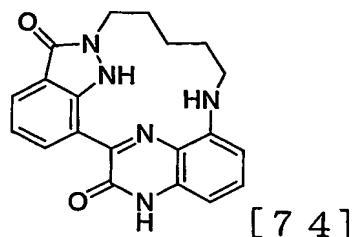
実施例 7 2 - (2) で得られたラセミトリオール体 55 mg (0.10 mmol) とピペリジンから、実施例 7 2 - (3) および実施例 1 - (5) ~ (6) の方法に準じて、ラセミ体である目的化合物 [7 3] の塩酸塩 28 mg を黄色固形物として得た。

上記式 [7 3] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.19 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$),
1.30-1.50 (2H, m), 1.60-2.05 (9H, m), 2.20
-2.38 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 2.95-3.1
0 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.36-3.46 (1H,
m), 4.00-4.05 (2H, m), 4.30-4.50 (3H, m), 7.
24 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$),
7.87 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$),
9.20 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 10.15-10.25 (1H, m),
10.84 (1H, s), 12.95 (1H, s).
mass : 474 ($M+1$)⁺.

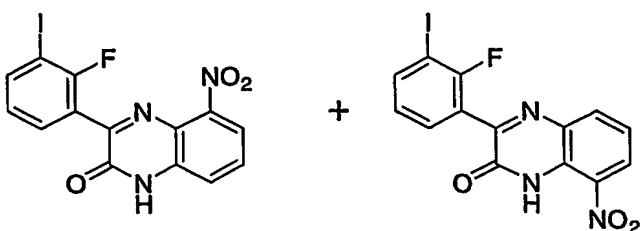
20 実施例 7 4

下記式 [7 4] :



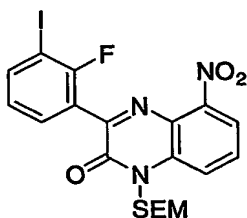
で示される化合物の合成。

(1)



国際公開第02/02550号パンフレットの一般式(I I-d)の方法に準じて得たエチル(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)オキソアセテート21.5 g(66.8 mmol)と3-ニトロフェニレンジアミン10.2 g(66.6 mmol)から、実施例11-(1)の方法に準じ、上記5-ニトロキノキサリン-2-オンと上記8-ニトロキノキサリン-2-オンの混合物21.6 gを黄色固体として得た。

(2)

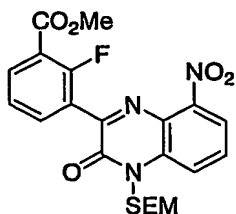


10

上記(1)で得られた5-ニトロキノキサリン-2-オンと8-ニトロキノキサリン-2-オンの混合物21.6 gのテトラヒドロフラン溶液500 mLに、クロロメチル2-(トリメチルシリル)エチルエーテル10.0 mL(56.3 mmol)を加え、さらに、氷冷下水素化ナトリウム2.30 g(60%油性、57.3 mmol)を加えた。得られた反応溶液を室温で1.5時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後し、濾別した後、減圧濃縮した。得られた残渣に4N-塩化水素1,4-ジオキサン溶液100 mLを加え、室温で1時間攪拌し、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記5-ニトロキノキサリン-2-オン11.6 gのSEM保護体を黄色固体として得た。

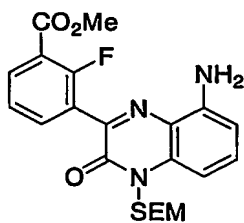
20

(3)



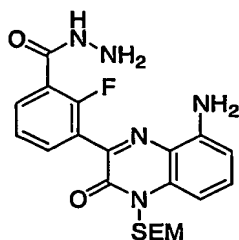
上記(2)で得られたSEM保護体11.6g(21.4mmol)から、実施例14-(5)の方法に準じ、上記エステル体8.06gを黄色固体として得た。

(4)



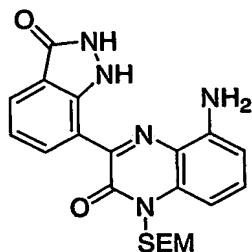
上記(3)で得られたエステル体191mg(0.40mmol)をエタノール10mLに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液2mL及び鉄粉110mgを加えた。得られた反応溶液を20分間加熱還流した後、飽和塩化アンモニウム水溶液2mL及び鉄粉300mgを加えた。さらに、この反応溶液を20分間加熱還流した後、鉄粉500mgを加えた。次に、得られた反応溶液を20分間加熱還流した後、室温に冷却し、水、クロロホルムを加えた。濾過後、クロロホルムにて抽出、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物を濾過後、濾液を減圧濃縮して、上記アニリン体168mgを黄色固体として得た。

(5)



上記(4)で得られたアニリン体1.60g (3.61mmol)のエタノール溶液20mLにヒドラジン1水和物5mLを加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液を減圧濃縮し、上記ヒドラジド体1.60gを黄色固体として得た。

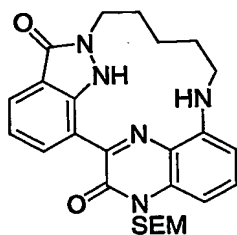
5 (6)



上記(5)で得られたヒドラジド体1.60g (3.61mmol)から、実施例11-(12)の方法に準じ、上記3-インダゾリノン体684mgを黄色固体として得た。

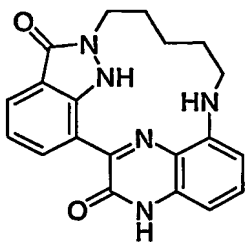
10

(7)



15 上記(6)で得られた3-インダゾリノン体10mg (24μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1mLに溶解し、1,5-ジヨードペンタン50μL (340μmol)を加え、100℃にて3.5時間攪拌した。得られた反応液を室温に冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄相クロマトグラフィーにて精製し、上記環化体2.5mgを黄色固体として得た。

(8)



上記(7)で得られた環化体2. 5mg (5. 1 μmol) から、実施例1-(6)の方法に準じ、目的化合物[74] 1. 8mgを黄色固体として得た。

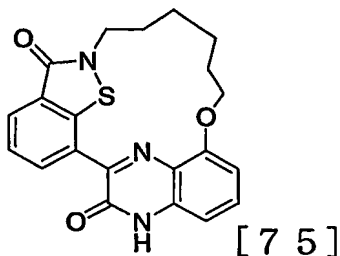
5 上記式[74]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 62 (2H, m), 1. 95 (4H, m), 3. 20 (4H, m), 7. 19 (1H, t, $J=7. 8\text{Hz}$), 7. 20-7. 70 (4H, m), 7. 86 (1H, d, $J=7. 8\text{Hz}$), 9. 18 (1H, br), 12. 18 (1H, br), 12. 78 (1H, br).

10 mass: 362 ($M+1$) $^+$.

実施例75

下記式[75]:



15

で示される化合物の合成。

実施例1-(1)で得られたカルボン酸体30mg (45 μmol) と6-アミノ-1-ヘキサノールから、実施例1-(2)~(6)の方法に準じて、目的化合物[75] 10mgを黄色固形物として得た。

20

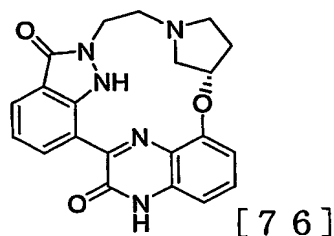
上記式[75]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.60–2.00 (8H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.15–4.30 (2H, m), 6.90–6.98 (2H, m), 7.43–7.65 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 9.51 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 12.8 (1H, brs).

mass : 394 ($M+1$)⁺.

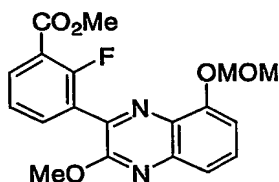
実施例 76

下記式[76]:



で示される化合物の合成。

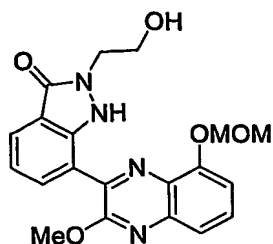
(1)



実施例 11 – (3) で得られたメトキシキノキサリン 5.00 g (11.1 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 75 mL と 1, 4-ジオキサソラン 75 mL の混合溶液に、ジイソプロピルエチルアミン 2.90 mL (16.7 mmol)、トリオクチルシラン 5.98 mL (13.3 mmol)、及びジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム 777 mg (1.11 mmol) を順次加えた。得られた反応液を 90℃ で 30 分間攪拌し、室温に戻した。この反応液にヘキサンと水を加えた後、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

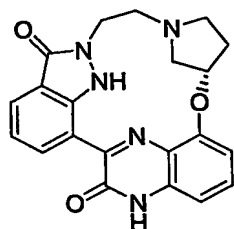
一で精製し、上記還元体 4. 10 g を灰色固体として得た。

(2)



- 5 上記 (1) で得られた還元体 4. 10 g から、実施例 11-(9) ~ (12) の方法に準じ、上記アルコール体 2. 13 g を黄色固体として得た。

(3)



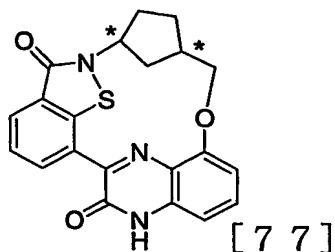
- 10 上記 (2) で得られた還元体 2. 13 g から、実施例 11-(13) ~ (16) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、目的化合物 [76] の塩酸塩 510 mg を黄色固体として得た。

上記式 [76] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.75-2.40 (3H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 3.00-3.35 (2H, m), 3.50-3.80 (1H, m), 3.82-4.35 (3H, m), 5.34-5.42 (1H, m), 6.96-7.27 (3H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.20-9.30 (1H, m), 11.8-12.0 (1H, m), 12.7-12.8 (1H, m).
- 20 mass : 390 ($M+1$)⁺.

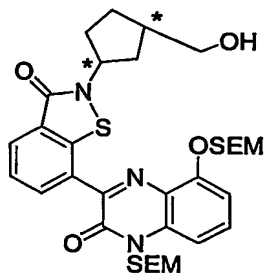
実施例 7 7

下記式[7 7]：



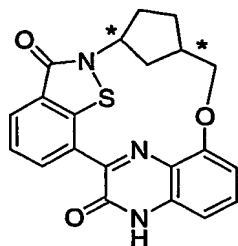
- 5 で示される化合物の合成。（構造式中、*で示される位置の立体化学はシス配置である。）

(1)



- 10 実施例 1 - (1) で得られたカルボン酸体 6 6 5 m g (1. 0 0 m m o l) と
ラセミ体である[A-3 2]から、実施例 1 - (2) ~ (3) の方法に準じ、上記
ラセミベンゾイソチアゾロン体 1 7 7 m g を黄色油状物として得た。

(2)



- 15 上記 (1) で得られたラセミベンゾイソチアゾロン体 1 7 7 m g (2 6 4 μ m o l) から、実施例 1 4 - (1 2) ~ (1 3) 及び実施例 1 - (6) の方法に準

じ、ラセミ体である目的化合物[77] 6mgを黄色固体として得た。

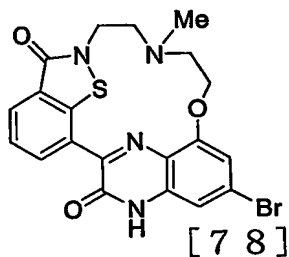
上記式[77]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78–1.90 (1H, m), 1.95
5 –2.04 (2H, m), 2.61–2.70 (2H, m), 2.85–2.9
2 (2H, m), 4.50–4.58 (1H, m), 4.70–4.82 (2H,
m), 7.00–7.02 (2H, m), 7.50–7.65 (2H, m), 8.
05 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.01 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$),
12.8 (1H, b r s).

10 mass: 392 ($M+1$)⁺.

実施例78

下記式[78]:



15 で示される化合物の合成。

実施例14-(2)で得られたカルボン酸体475mg (0.64mmol)
とスルホンアミド体[A-3-5]から、実施例3-(1)~(4)及び実施例6
の方法に準じ、目的化合物[78]の塩酸塩6mgを黄色固体として得た。

20

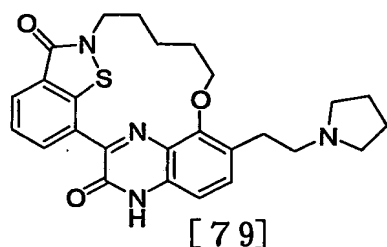
上記式[78]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30–4.80 (11H, m), 7.1
0 (1H, s), 7.45–7.70 (2H, m), 7.97–8.05 (1H,
m), 9.25–9.32 (1H, m), 12.9 (1H, b r s).

mass : 473 (M+1) ⁺.

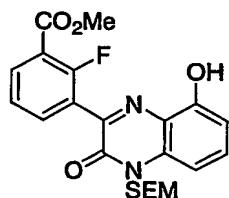
実施例 79

5 下記式[79] :



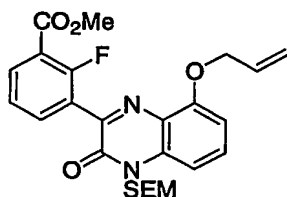
で示される化合物の合成。

(1)



10 実施例 1 - (1) の出発原料であるメチルエステル体 1.00 g (1.74 mmol) から、実施例 1 - (4) の方法に準じ、上記フェノール体 774 mg を白色固形物として得た。

(2)

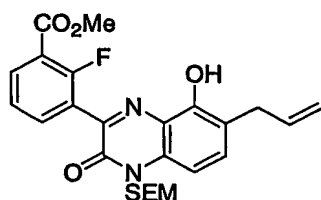


15

上記 (1) で得られたフェノール体 774 mg (1.74 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 20 mL にトリフェニルホスフィン 912 mg (3.48 mmol)、アリルアルコール 202 mg (3.48 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 1.52 mL を加え、室温下 30 分間攪拌した。

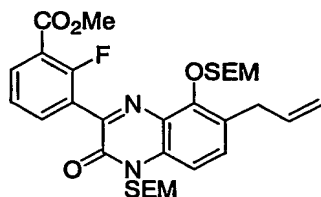
水 100 μ L を加え、反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記アリルエーテル 725 mg を白色固体として得た。

(3)



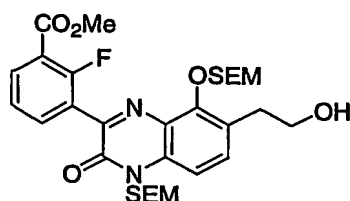
上記(2)で得られたアリルエーテル体 725 mg (1.50 mmol) のキシレン溶液 100 mL を 180℃ で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記アリル転位体 543 mg を白色固体として得た。

(4)



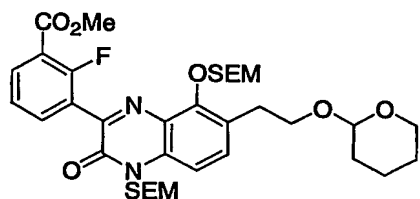
上記(3)で得られたアリル転位体 543 mg (1.13 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 20 mL に、氷冷下クロロメチル 2-(トリメチルシリル)エチルエーテル 400 μ L (2.26 mmol) を加えた後、水素化ナトリウム 90 mg (60% 油性、2.26 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記 SEM 保護体 695 mg を白色固体として得た。

(5)



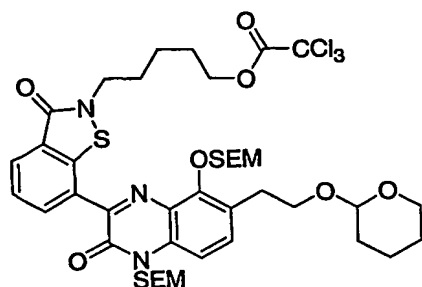
上記（４）で得られたSEM保護体1.00g（1.63mmol）のジクロロメタン14mLとメタノール6mLの混合溶液に、 -78°C にてオゾンをバブリングし、同温にて30分間攪拌した。窒素をバブリングし、ジメチルスルフィド5mLを滴下した後、反応液を室温にした。氷冷下テトラヒドロホウ酸ナトリウム100mgを加えた後、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記ヒドロキシエチル体800mgを淡黄色固形物として得た。

（６）



上記（５）で得られたヒドロキシエチル体800mg（1.29mmol）から、実施例11-（８）の方法に準じ、上記THP保護体820mgを淡黄色固形物として得た。

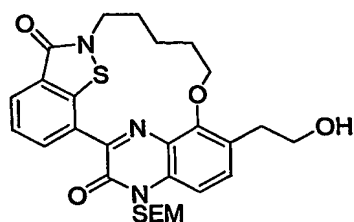
（７）



上記(6)で得られたTHP保護体820mg(1.16mmol)から、実施例1-(1)~(3)の方法に準じ、上記ベンゾイソチアゾロン体129mgを黄色固体として得た。

5

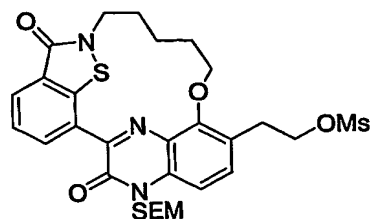
(8)



実施例11-(9)及び、実施例14-(12)~(13)の方法に準じ、上記(7)で得られたベンゾイソチアゾロン体110mg(118μmol)から、

10 上記環化体42mgを黄色固体として得た。

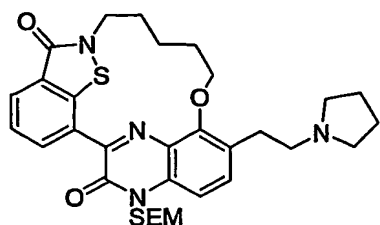
(9)



上記(8)で得られた環化体3.0mg(5.42μmol)から、実施例1

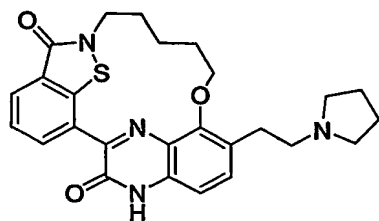
15 1-(14)の方法に準じ、上記メシル体3.0mgを黄色固体として得た。

(10)



上記（９）で得られたメシル体 3.0 mg (4.75 μmol) をトルエン 450 μL に溶解し、室温下、ピロリジン 45 μL と炭酸水素ナトリウム 45 mg の水溶液 450 μL を加えた後、封管中、130℃で12時間攪拌した。この反応溶液を室温にもどした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記ピロリジノエチル体 3.0 mg を淡黄色固形物として得た。

10 (11)



上記（１０）で得られたピロリジノエチル体 2.5 mg (4.12 μmol) から、実施例 1-（６）の方法に準じ、目的化合物〔７９〕の塩酸塩 2 mg を黄色固体として得た。

15

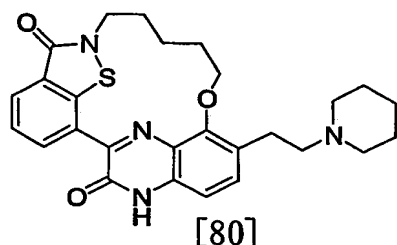
上記式〔７９〕で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.80-2.12 (9H, m), 2.18-2.33 (3H, m), 3.01-3.20 (4H, m), 3.53-3.70 (2H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 4.30-4.41 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=7.6\text{ Hz}$, 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.53 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 10.1

5-10. 32 (1H, m), 12. 94 (1H, s).
mass: 477 (M+1)⁺.

5 実施例 80

下記式[80]:



で示される化合物の合成。

実施例 79-(10) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 79-(9)
10 で得られたメシル体 3mg (19 μmol) とピペリジン 45 μL から、目的化
合物[80] の塩酸塩 2. 0mg を黄色固体として得た。

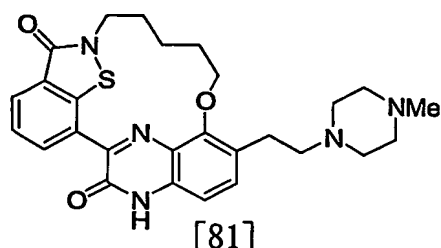
上記式[80]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 30-2. 18 (11H, m), 2.
15 19-2. 36 (3H, m), 2. 90-3. 06 (2H, m), 3. 10-3.
21 (2H, m), 3. 50-3. 65 (2H, m), 3. 72-3. 88 (2
H, m), 4. 28-4. 42 (2H, m), 7. 21 (1H, d, J=8. 7
Hz), 7. 57 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 66 (1H, dd, J=
7. 4Hz, 7. 9Hz), 8. 08 (1H, d, J=7. 4Hz), 9. 53
20 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 70-9. 90 (1H, m), 12. 93
(1H, s).

mass: 491 (M+1)⁺.

25 実施例 81

下記式[81]:



で示される化合物の合成。

実施例79-(10)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例79-(9)
5 で得られたメシル体3mg (19 μ mol)とN-メチルピペラジン45 μ Lから、目的化合物[81]の塩酸塩1.2mgを黄色固体として得た。

上記式[81]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

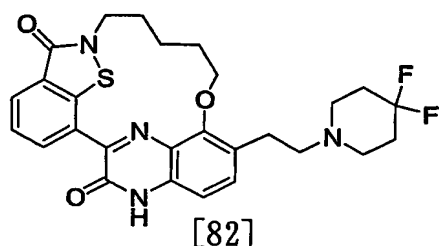
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90-4.00 (23H, m), 4.
10 28-4.42 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.5
5-7.75 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.30
-9.48 (1H, m), 9.53 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 12.94
(1H, s).

mass: 506 ($M+1$) $^+$.

15

実施例82

下記式[82]:



20 で示される化合物の合成。

実施例79-(10)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例79-(9)
で得られたメシル体20mg (19 μ mol)と4,4-ジフルオロピペリジン

300 μ Lから、目的化合物[82]の塩酸塩14.5mgを黄色固体として得た。

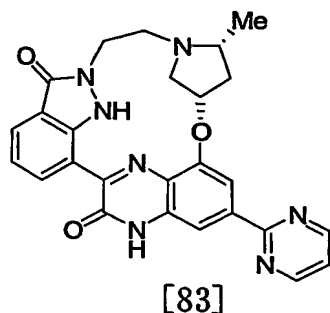
上記式[82]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.92–2.18 (4H, m), 2.20–2.78 (6H, m), 3.12–3.38 (5H, m), 3.70–3.88 (5H, m), 4.28–4.42 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$, 8.2Hz), 8.08 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 9.53 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 10.70–10.88 (1H, m), 12.93 (1H, s).

mass: 527 ($M+1$) $^+$.

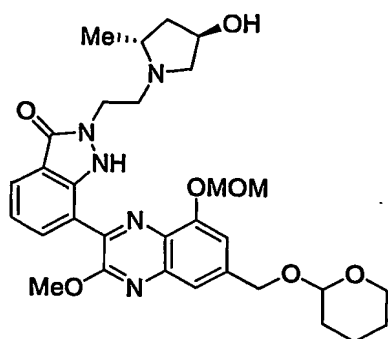
実施例83

15 下記式[83]:



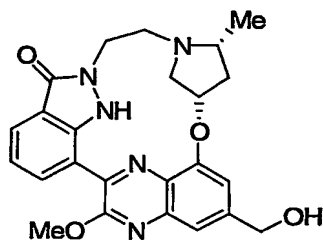
で示される化合物の合成。

(1)



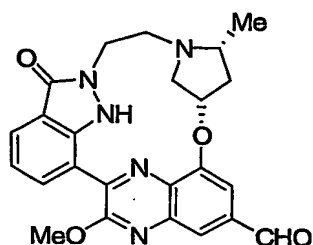
実施例 11 - (12) で得られた 3-インドゾリノン体 10.0 g (19.6 mmol) のクロロホルム溶液 300 mL に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 12.8 mL (73.5 mmol) を加えた後、氷冷下、塩化メタンスルホン 5.00 mL (64.6 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。次に、この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル溶液とし、水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣を 1,4-ジオキサン 30 mL に溶解し、ピロリジン体 [A-33] 11.9 g (118 mmol) を加え、85℃ で 2 時間攪拌し、室温にもどした。その後、反応液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記アミン体 9.61 g を黄色固形物として得た。

15 (2)



実施例 11 - (14) ~ (16) の方法に準じ、上記 (1) で得られたアミン体 9.61 g (16.2 mmol) から、上記環化体 4.68 g を黄色固体として得た。

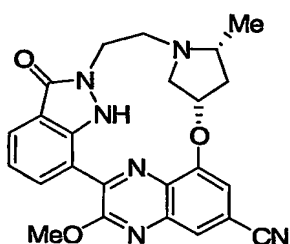
(3)



実施例 40 - (4) の方法に準じ、上記 (2) で得られた環化体 2.34 g (5.23 mmol) から、上記アルデヒド体 1.62 g を橙色固体として得た。

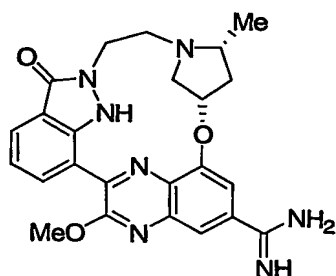
5

(4)



上記 (3) で得られたアルデヒド体 171 mg (384 μ mol) のテトラヒドロフラン溶液 3 mL に、室温下、アンモニアの 2 M - イソプロパノール溶液 6.2 mL と無水硫酸マグネシウム 1.49 g を加え、1 時間攪拌した後、二酸化マンガン 1.27 g を加え、15 時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過し、母液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記ニトリル体 106 mg を橙色固形物として得た。

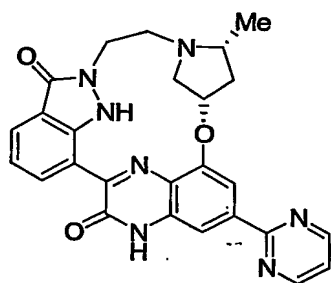
15 (5)



上記 (4) で得られたニトリル体 11 mg (24.8 μ mol) のテトラヒドロフラン溶液 1 mL に、室温下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの

1 M-テトラヒドロフラン溶液 1 mL を加え、15 分間攪拌した。反応液を氷冷し、塩化水素の 6 N-エタノール溶液 1 mL を滴下した後、室温下、30 分間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた析出物をメタノール溶液とした後、酢酸エチルと水で希釈した。この混合溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン 3 mL 及び塩化ナトリウムを水層が飽和するまで加えた後、有機層を分離した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を濃縮し、得られた残渣にクロロホルム 2 mL を加え、15 分間攪拌した。この懸濁液に 4 N-塩化水素 1, 4 ジオキサン溶液 100 μ L を滴下した後、ジエチルエーテル 3 mL を加えた。得られた析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、上記アミジン体 9.7 mg を紫色固形物として得た。

(6)



上記 (5) で得られたアミジン体 4.6 mg (8.63 μ mol) を 1, 1, 3, 3-テトラメトキシプロパン 500 μ L に懸濁させ、封管中、180 $^{\circ}$ C にて 2 時間攪拌した。反応液を室温とした後、メタノールで希釈し、トリエチルアミン 1 mL を加えた後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 [83] の塩酸塩 0.90 mg を橙色固体として得た。

上記式 [83] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

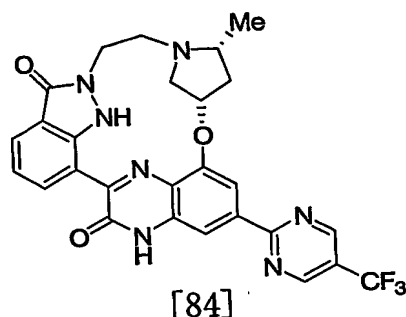
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60–0.80 (3H, m), 1.00–4.00 (8H, m), 4.40–4.55 (1H, m), 5.32–5.42 (1H, m), 7.12–7.23 (1H, m), 7.48–7.57 (1H,

m), 7.84–7.95 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.95–9.03 (2H, m), 9.42–9.53 (1H, m), 12.29–12.40 (1H, m), 12.81 (1H, brs).
mass : 482 (M+1)⁺.

5

実施例 84

下記式[84]:



10 で示される化合物の合成。

実施例 83 – (5) で得られたアミジン体 5.0 mg (9.4 μmol) をアセトニトリル 2 mL に懸濁させ、Tetrahedron Lett., 37 (11) 1829 (1996) に従い合成した塩化β-トリフルオロメチルピナミジニウム 4.4 mg (18.8 μmol) およびナトリウムメトキシドの 1.0 M-メタノール溶液 22.5 μL (22.5 μmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。得られた反応液に水を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製した。引き続き実施例 1 – (6) に準じ、目的化合物 [84] の塩酸塩 2.5 mg を茶色固体として得た。

上記式 [84] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.64–0.78 (3H, m), 1.3

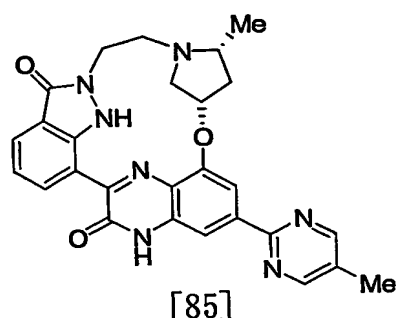
5-1. 45 (1H, m), 2. 23-2. 40 (2H, m), 2. 52-2. 63 (1H, m), 2. 71-2. 85 (1H, m), 2. 94-3. 08 (1H, m), 3. 77-3. 91 (2H, m), 4. 44-4. 51 (1H, m), 5. 35-5. 39 (1H, m), 7. 13-7. 20 (1H, m), 7. 84-7. 91 (2H, m), 8. 12 (1H, s), 9. 39 (2H, s), 9. 45 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 12. 28-12. 30 (1H, m), 12. 9 (1H, s).

mass : 550 ($M+1$)⁺.

10

実施例 85

下記式[85]:



で示される化合物の合成。

- 15 実施例 83-(5) で得られたアミジン体 10. 5mg (19. 7 μmol) のメタノール溶液 3. 0mL に 3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-2-プロペナール 4. 5mg (39. 4 μmol) およびナトリウムメトキシドの 1. 0M-メタノール溶液 47. 3 μL (47. 3 μmol) を加え、加熱還流下 6 時間半攪拌した。さらに 3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-2-プロペナール
- 20 27. 0mg (238 μmol) およびナトリウムメトキシドの 1. 0M メタノール溶液 284 μL (284 μmol) を加え、加熱還流下 18 時間攪拌した。得られた反応溶液を室温にした後に水を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (クロロホルム: メタノール=9: 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製した。引き続き実施例1-(6)に準じ、目的化合物[85]の塩酸塩4.8mgを濃紫色固体として得た。

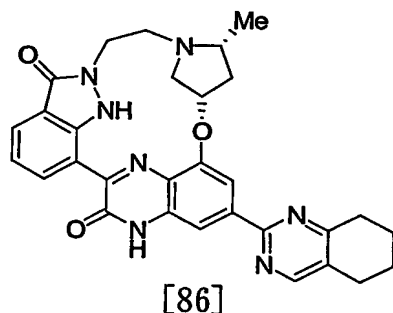
5 上記式[85]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.66-0.90 (3H, m), 1.38-1.47 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.25-2.41 (2H, m), 2.75-3.20 (2H, m), 3.82-3.93 (2H, m), 4.25-4.56 (2H, m), 5.36-5.42 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.81 (2H, s), 9.40-9.47 (1H, m), 12.2-12.4 (1H, m), 12.8 (1H, s).
mass: 496 ($M+1$) $^+$.

15

実施例86

下記式[86]:



で示される化合物の合成。

20 実施例83-(5)で得られたアミジン体9.9mg (18.6 μmol)をエタノール3mLに懸濁させ、J. Heterocycl. Chem., 27, 1537 (1990)に従い合成した2-メトキシメチレンシクロヘキサノン5.2mg (37.2 μmol)および酢酸ナトリウム3.7mg (44.6 μ

mol)を加え、加熱還流下6時間半攪拌した。さらに2-メトキシメチレンシクロヘキサノン10.4mg (74.3 μ mol) および酢酸ナトリウム7.3mg (89.3 μ mol)を加え、加熱還流下10時間攪拌した。得られた反応溶液を室温にした後に10%炭酸ナトリウム水溶液2mLを加え室温で5分間攪拌した。クロロホルムとメタノールの混合溶媒(クロロホルム:メタノール=9:1)で抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製した。引き続き実施例1-(6)に準じ、目的化合物[86]の塩酸塩0.4mgを茶色固体として得た。

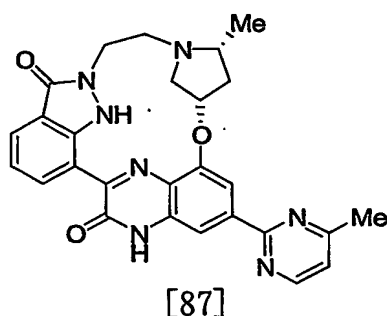
10

上記式[86]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 536 (M+1)⁺.

15 実施例87

下記式[87]:



で示される化合物の合成。

実施例83-(5)で得られたアミジン体10.0mg (18.8 μ mol)のメタノール溶液3.0mLにアセチルアセトアルデヒドジメチルアセタール5.0 μ L (37.6 μ mol) およびナトリウムメトキシドの1.0Mメタノール溶液45.1 μ L (45.1 μ mol)を加え、50℃で4時間半攪拌した。さらにアセチルアセトアルデヒドジメチルアセタール10.0 μ L (75.2 μ m

20

○ 1) およびナトリウムメトキシドの 1.0 M-メタノール溶液 90.2 μ L (90.2 μ mol) を加え、50℃で 13 時間攪拌した。得られた反応溶液を室温にした後に水を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (クロロホルム：メタノール=9：1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製した。引き続き実施例 1-(6) に準じ、目的化合物[87] の塩酸塩 7.2 mg を濃紫色固体として得た。

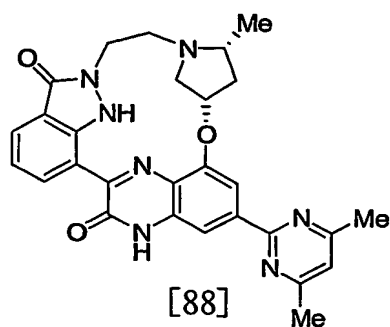
上記式[87]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.67-0.82 (3H, m), 1.40-1.45 (1H, m), 2.25-2.42 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.56-3.07 (3H, m), 3.83-3.98 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 5.34-5.41 (1H, m), 7.15-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.38-9.45 (1H, m), 12.2-12.3 (1H, m), 12.8 (1H, s).
mass : 496 (M+1) $^+$.

20

実施例 88

下記式[88] :



で示される化合物の合成。

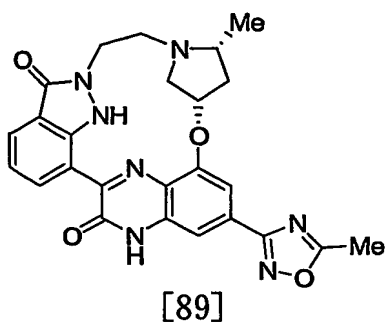
実施例 83 - (5) で得られたアミジン体 10.0 mg (18.8 μmol) の 1-ペンタノール溶液 4.0 mL にアセチルアセトン 7.7 μL (75.1 μmol) および酢酸 8.6 μL (150 μmol) を加え、135℃で1時間半
5 攪拌した。さらに、アセチルアセトン 77.2 μL (751 μmol) および酢酸 86.0 μL (1.50 mmol) を加え、135℃で27時間攪拌した。得られた反応溶液を室温にした後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、
10 濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製した。引き続き実施例 1 - (6) に準じ、目的化合物 [88] の塩酸塩 1.3 mg を濃紫色固体として得た。

上記式 [88] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.65 - 0.79 (3H, m), 1.38 - 1.59 (1H, m), 2.08 - 2.50 (3H, m), 2.55 (6H, s), 2.78 - 3.08 (2H, m), 3.71 - 3.90 (2H, m), 4.44 - 4.49 (1H, m), 5.32 - 5.38 (1H, m), 7.13 - 7.26 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.40 - 9.47 (1
20 H, m), 12.2 - 12.4 (1H, m), 12.7 (1H, s).
mass : 510 ($M+1$)⁺.

25 実施例 89

下記式 [89] :



で示される化合物の合成。

- 実施例 83 - (4) で得られたニトリル体 20 mg (45.2 μmol) のメタノール溶液 4.0 mL に、ヒドロキシルアミン 12.6 mg (181 μmol) およびトリエチルアミン 25.2 μg (181 μmol) を加え、室温にて 10 時間攪拌した。さらにヒドロキシルアミン 12.6 mg (181 μmol) およびトリエチルアミン 25.2 μg (181 μmol) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。得られた反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に無水酢酸 15 mL を加え、100℃で 24 時間攪拌した。得られた反応溶液を減圧濃縮後、トルエン共沸した。得られた残渣にテトラヒドロフラン 10 mL およびメタノール 10 mL を加え溶解し、さらに 1 N-水酸化ナトリウム水溶液 10 mL を加えて室温で 30 分間攪拌した。得られた反応溶液に 1 N-塩酸を加えて中和した後にクロロホルムとメタノールの混合溶媒(クロロホルム：メタノール=9：1)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製した。引き続き実施例 1 - (6) に準じ、目的化合物[89]の塩酸塩 8.4 mg を黄土色固体として得た。

上記式[89]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

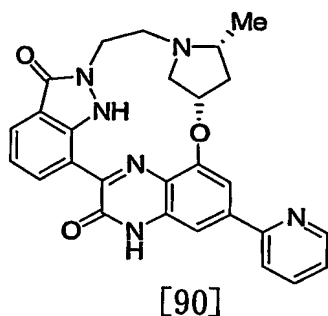
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.65-0.76 (3H, m), 1.35-1.41 (1H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.55-2.80 (2H, m), 2.91-3.05 (1H, m), 3.77-3.94 (2H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 5.36-5.

4.1 (1H, m), 7.14–7.21 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.44 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 12.25–12.29 (1H, m), 12.8 (1H, s).

5 mass : 486 ($M+1$)⁺.

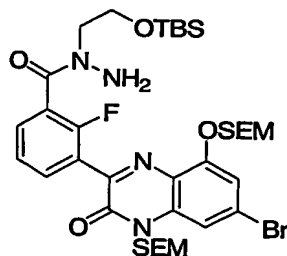
実施例 90

下記式[90] :



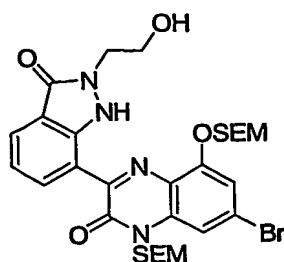
で示される化合物の合成。

(1)



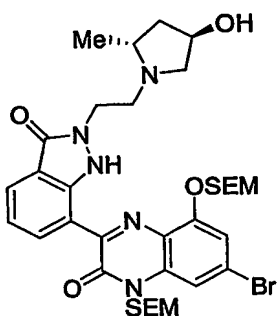
15 実施例 11 – (10) ~ (11) の方法に準じ、実施例 49 – (1) で得られたカルボン酸体 24. 4 g (36. 9 mmol) から、上記ヒドラジド体 24. 3 g を橙色固体として得た。

(2)



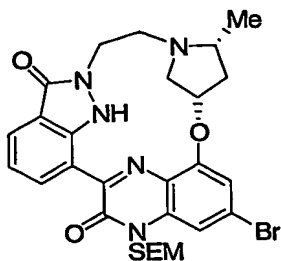
上記(1)で得られたヒドラジド体 2.2 g (27.3 mmol) の n-ブタノール溶液 200 mL に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 13.3 mL (76.3 mmol) を加え、120℃で5時間攪拌した。その後、得られた反応溶液を室温にもどし、減圧濃縮し、得られた残渣にエーテル 200 mL を加え、得られた固体を濾取し、減圧乾燥した。引き続き実施例 15-(4)の方法に準じ、上記アルコール体 17.5 g (25.8 mmol) を黄色固形物として得た。

(3)



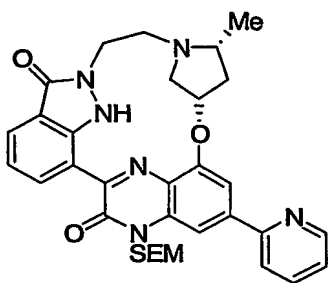
実施例 83-(1)の方法に準じ、上記(2)で得られたアルコール体 12.5 g (18.4 mmol) から、上記アミン体 10.6 g を黄色固形物として得た。

(4)



実施例 1 - (4) ~ (5) の方法に準じ、上記 (3) で得られたアミン体 9.78 g (12.8 mmol) から、上記環化体 7.06 g を黄色固形物として得た。

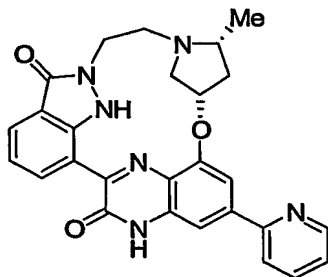
5 (5)



上記 (4) で得られた環化体 15 mg (24.5 μmol) を 1, 2-ジメトキシエタン-水 (9 : 1) 混合溶液 1 mL に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 10 mg、炭酸カリウム 10 mg、2-ピリジルボロン酸ジメチルエステル 10 mg を加え 85 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間攪拌した。得られた反応溶液に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。次に、この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記ピリジン体 5 mg を黄色固形物として得た。

15

(6)



実施例 11 - (18) の方法に準じ、上記 (5) で得られたピリジン体 5 mg (8.19 μmol) から、目的化合物 [90] のトリフルオロ酢酸塩 2.4 mg を暗黄色固体として得た。

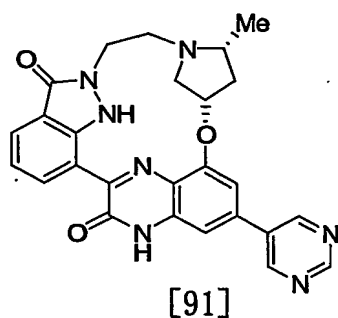
20

上記式[90]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.68–0.70 (3H, m), 1.38–1.44 (1H, m), 2.24–2.38 (1H, m), 2.40–2.60 (2H, m), 2.70–2.79 (1H, m), 2.90–3.02 (1H, m), 3.76–3.86 (2H, m), 4.41–4.48 (1H, m), 5.38–5.40 (1H, m), 7.12–7.18 (1H, m), 7.40–7.42 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.81–7.84 (1H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 8.01–8.02 (1H, m), 8.70–8.72 (1H, m), 9.42–9.44 (1H, m), 12.3 (1H, bs), 12.7 (1H, bs).
mass: 481 (M+1) $^+$.

15 実施例 91

下記式[91]:



で示される化合物の合成。

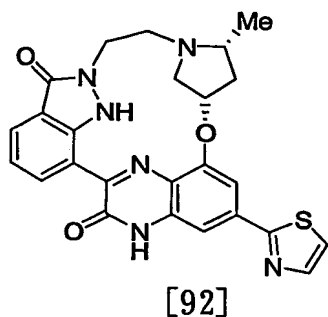
実施例 90 – (5) 及び実施例 11 – (18) の方法に準じ、実施例 90 – (4) で得られた環化体 15 mg (24.5 μmol) とピリミジン-5-ボロン酸から、目的化合物[91]のトリフルオロ酢酸塩 1.9 mg を暗黄色固体として得た。

上記式[91]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 482 (M+1) ⁺.

実施例 9 2

5 下記式[92] :



で示される化合物の合成。

実施例 9 0 - (5) 及び実施例 1 1 - (1 8) の方法に準じ、実施例 9 0 - (4) で得られた環化体 5 0 m g (8 1 . 6 μ m o l) とチアゾール - 2 - ボロン酸から、目的化合物[92] の塩酸塩 7 . 7 m g を暗黄色固体として得た。

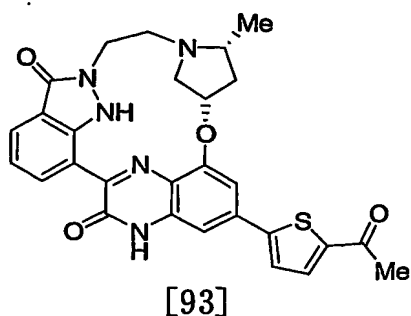
上記式[92]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 487 (M+1) ⁺.

15

実施例 9 3

下記式[93] :



で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) と 5-アセチル-2-チオフェンボロン酸から、目的化合物[93] のトリフルオロ酢酸塩 2.6 mg を暗黄色固体として得た。

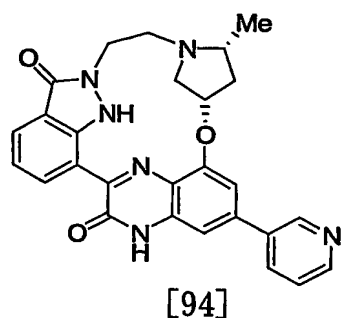
上記式[93]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 528 (M+1)⁺.

10

実施例 94

下記式[94] :



で示される化合物の合成。

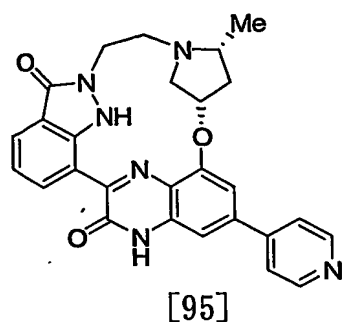
15 実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) とピリジン-3-ボロン酸から、目的化合物[94] のトリフルオロ酢酸塩 7.3 mg を暗紫色固体として得た。

上記式[94]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

20 mass : 481 (M+1)⁺.

実施例 95

下記式[95]：



で示される化合物の合成。

実施例90-(5)及び実施例11-(18)の方法に準じ、実施例90-(4)
5 得られた環化体10mg(16.3 μ mol)とピリジン-4-ボロン酸から、
目的化合物[95]のトリフルオロ酢酸塩5.9mgを暗黄色固体として得た。

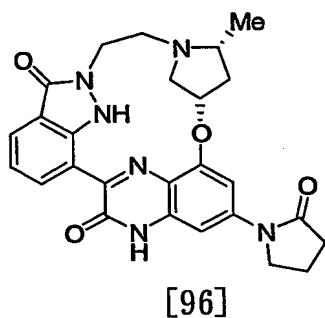
上記式[95]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 481 (M+1)⁺.

10

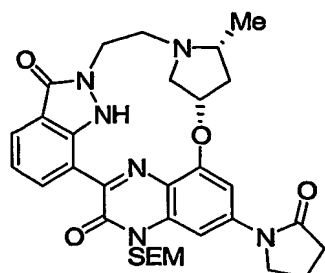
実施例96

下記式[96]：



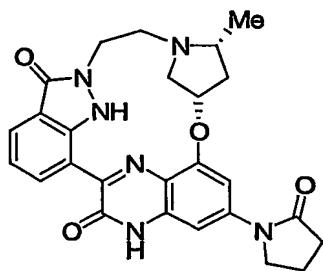
15 で示される化合物の合成。

(1)



実施例 90 - (4) で得られた環化体 20 mg ($32.7 \mu\text{mol}$) を 1, 4-ジオキサン 1 mL に溶解し、2-ピロリジノン $4.97 \mu\text{L}$ ($65.4 \mu\text{mol}$)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン 5.68 mg ($9.81 \mu\text{mol}$)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加体 3.38 mg ($3.27 \mu\text{mol}$)、及び炭酸セシウム 23.4 mg ($71.9 \mu\text{mol}$) を加えて、アルゴン雰囲気下、 110°C で 1 時間攪拌した。得られた反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記アミド体 18 mg を黄色固体として得た。

(2)



実施例 1 - (6) の方法に準じ、上記 (1) で得られたアミド体 18 mg ($29.2 \mu\text{mol}$) から、目的化合物 [96] の塩酸塩 14 mg を暗紫色固体として得た。

上記式 [96] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : $0.58-0.75$ (3H, m), 1.2

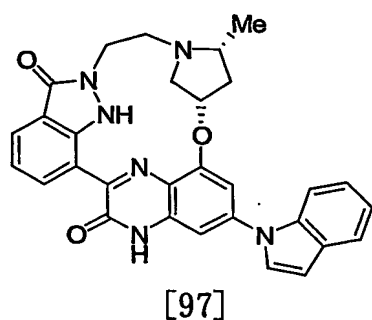
2-1. 45 (1H, m), 2. 00-4. 00 (13H, m), 4. 35-4. 53 (1H, m), 5. 18-5. 28 (1H, m), 7. 07-7. 20 (1H, m), 7. 29-7. 42 (2H, m), 7. 78-7. 86 (1H, m), 9. 37-9. 43 (1H, m), 12. 25 (1H, b r s), 12. 56 (1H, s).

5 mass : 487 (M+1)⁺.

実施例 97

下記式[97]:

10 【化1】



で示される化合物の合成。

実施例 96-(1) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10mg (16.3 μmol) とインドールから、目的化合物[97] の塩酸塩 3.3mg を暗紫色固体として得た。

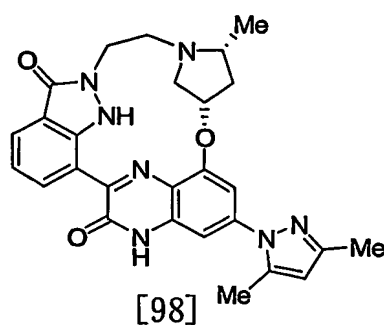
上記式[97]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 519 (M+1)⁺.

20

実施例 98

下記式[98]:



で示される化合物の合成。

実施例 96 - (1) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 90 - (4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) と 3,5-ジメチルピラゾールから、目的化合物 [98] のトリフルオロ酢酸塩 5.9 mg を暗紫色固体として得た。

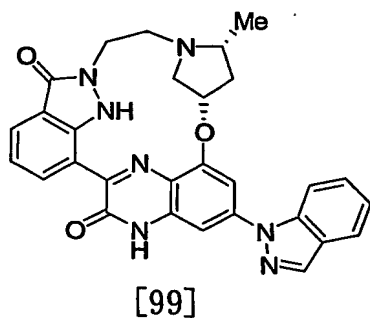
上記式 [98] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 498 (M+1)⁺.

10

実施例 99

下記式 [99] :



15 で示される化合物の合成。

実施例 96 - (1) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 90 - (4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) とインダゾールから、目的化合物 [99] のトリフルオロ酢酸塩 4.6 mg を暗紫色固体として得た。

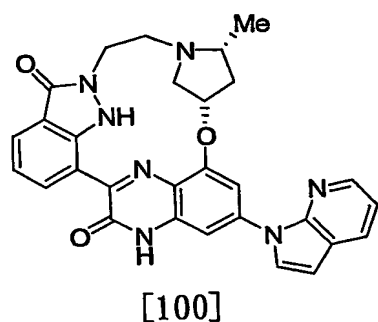
上記式[99]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 520 (M+1)⁺.

5

実施例100

下記式[100]:



で示される化合物の合成。

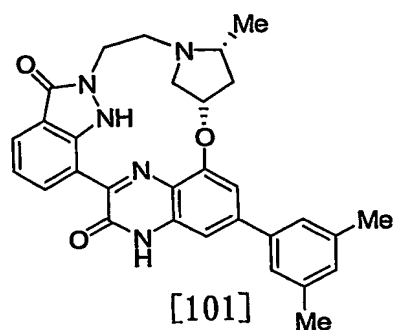
- 10 実施例96-(1)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例90-(4)で得られた環化体10mg (16.3 μmol)と7-アザインドールから、目的化合物[100]のトリフルオロ酢酸塩6.3mgを暗紫色固体として得た。

上記式[100]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

- 15 mass : 520 (M+1)⁺.

実施例101

下記式[101]:



で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 30 mg (49.0 μ mol) と 3, 5-ジメチルフェニルボ
5 ロン酸から、目的化合物[101]の塩酸塩 14.5 mg を暗紫色固体として得た。

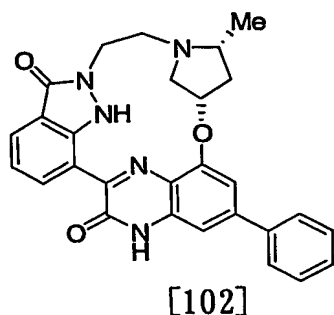
上記式[101]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 508 (M+1) ⁺.

10

实施例 102

下記式[1 0 2]：



で示される化合物の合成。

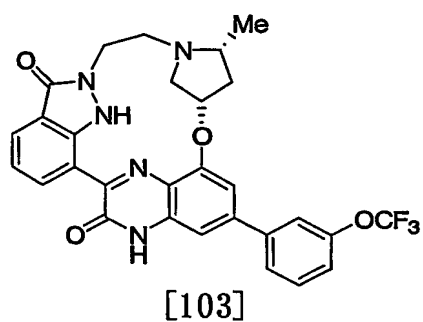
15 実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) とフェニル硼酸から、目的化合物[102] の塩酸塩 7.0 mg を暗紫色固体として得た。

上記式[102]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 480 (M+1)⁺.

5 実施例103

下記式[103]:



で示される化合物の合成。

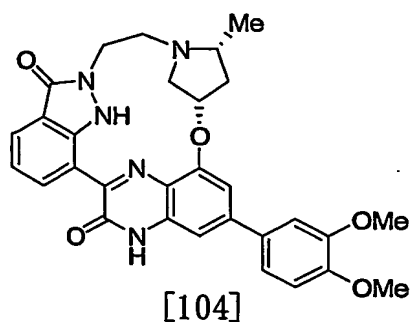
- 10 実施例90-(5)及び実施例11-(18)の方法に準じ、実施例90-(4)で得られた環化体10mg(16.3 μmol)と3-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸から、目的化合物[103]のトリフルオロ酢酸塩5.1mgを暗紫色固体として得た。

上記式[103]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

- 15 mass : 564 (M+1)⁺.

実施例104

下記式[104]:



で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) と 3,4-ジメトキシフェニル
5 ボロン酸から、目的化合物 [104] のトリフルオロ酢酸塩 9.0 mg を暗紫色固体として得た。

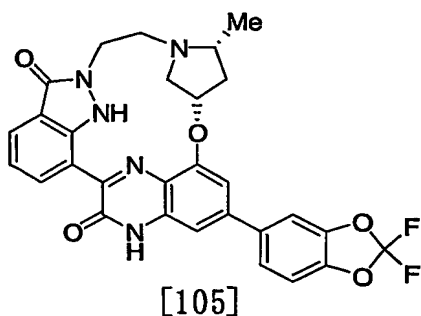
上記式 [104] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 540 ($M+1$)⁺.

10

実施例 105

下記式 [105] :



15 で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) と 2,2-ジフルオロベンゾジ
オキソール-5-ボロン酸から、目的化合物 [105] の塩酸塩 5.2 mg を暗紫

色固体として得た。

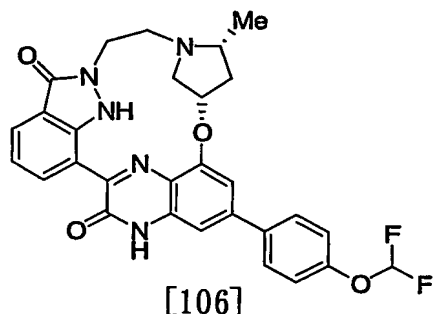
上記式[105]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 560 (M+1)⁺.

5

実施例106

下記式[106]:



10 で示される化合物の合成。

実施例90-(5)及び実施例11-(18)の方法に準じ、実施例90-(4)で得られた環化体10mg (16.3 μmol)と4-(ジフルオロメトキシ)フェニルボロン酸から、目的化合物[106]の塩酸塩1.1mgを暗紫色固体として得た。

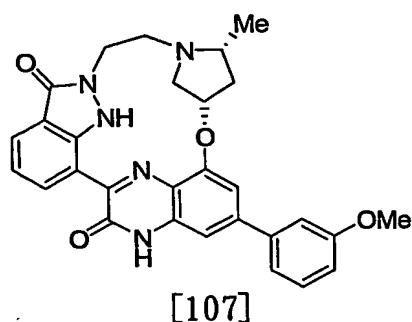
15

上記式[106]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 546 (M+1)⁺.

20 実施例107

下記式[107]:



で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 20 mg (32.6 μmol) と 3-メトキシフェニルボロン酸から、目的化合物 [107] のトリフルオロ酢酸塩 20.9 mg を暗紫色固体として得た。

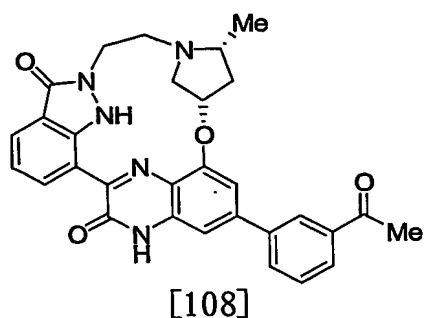
上記式 [107] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 510 ($M+1$)⁺.

10

実施例 108

下記式 [108] :



15 で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 20 mg (32.6 μmol) と 3-アセチルフェニルボロン酸から、目的化合物 [108] のトリフルオロ酢酸塩 14.3 mg を暗紫色固体と

して得た。

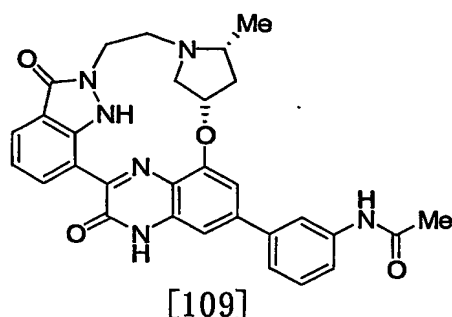
上記式[108]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 522 (M+1)⁺.

5

実施例109

下記式[109]:



[109]

10 で示される化合物の合成。

実施例90-(5)及び実施例11-(18)の方法に準じ、実施例90-(4)で得られた環化体20mg (32.6 μmol)と3-アセトアミドフェニルボロン酸から、目的化合物[109]のトリフルオロ酢酸塩13.2mgを暗紫色固体として得た。

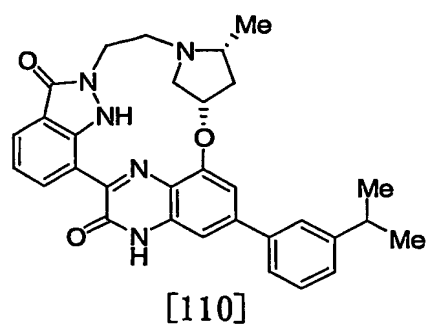
15

上記式[109]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 537 (M+1)⁺.

20 実施例110

下記式[110]:



で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 20 mg (32.6 μmol) と 3-イソプロピルフェニルボ
5 ロン酸から、目的化合物[110]のトリフルオロ酢酸塩 8.8 mg を暗紫色固体として得た。

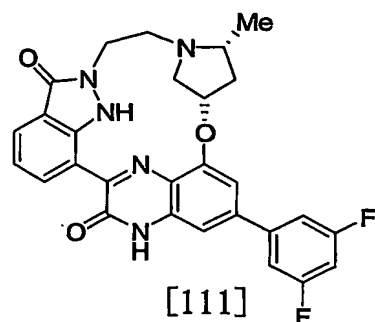
上記式[110]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 522 ($M+1$)⁺.

10

実施例 111

下記式[111] :



15 で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 20 mg (32.6 μmol) と 3,5-ジフルオロフェニル
ボロン酸から、目的化合物[111]のトリフルオロ酢酸塩 10.7 mg を暗紫色

固体として得た。

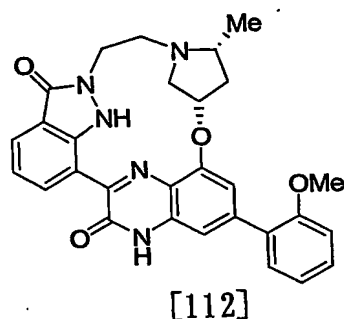
上記式[111]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 516 (M+1)⁺.

5

実施例112

下記式[112]：



10 で示される化合物の合成。

実施例90-(5)及び実施例11-(18)の方法に準じ、実施例90-(4)で得られた環化体10mg (16.3 μmol)と2-メトキシフェニルボロン酸から、目的化合物[112]のトリフルオロ酢酸塩8.6mgを暗紫色固体として得た。

15

上記式[112]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 510 (M+1)⁺.

20 実施例113

下記式[113]：

得た。

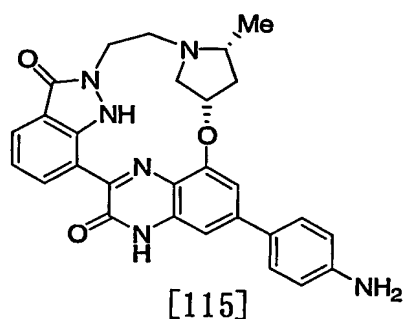
上記式[114]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 525 (M+1)⁺.

5

実施例115

下記式[115] :



10 で示される化合物の合成。

実施例90-(5)及び実施例11-(18)の方法に準じ、実施例90-(4)で得られた環化体10mg (16.3 μmol)と4-アミノフェニルボロン酸から、目的化合物[115]のトリフルオロ酢酸塩8.5mgを暗紫色固体として得た。

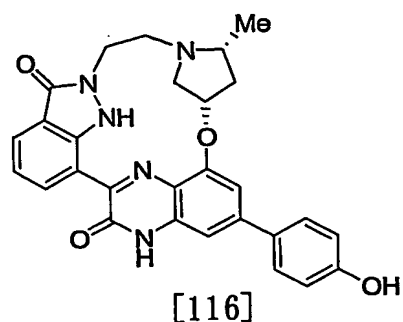
15

上記式[115]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 495 (M+1)⁺.

20 実施例116

下記式[116] :



で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) と 4-ヒドロキシフェニルボロン酸から、目的化合物[116] のトリフルオロ酢酸塩 1.3 mg を暗紫色固体として得た。

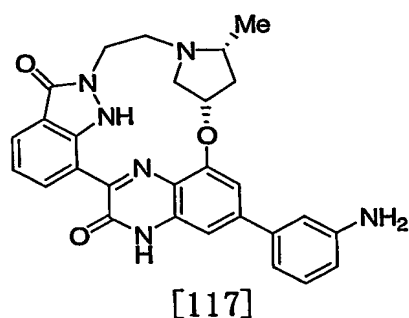
上記式[116]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 496 (M+1)⁺.

10

实施例 117

下記式[1 1 7]：



15 示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) と 3-アミノフェニルボロン酸から、目的化合物[117]のトリフルオロ酢酸塩 10.8 mg を暗紫色固体とし

て得た。

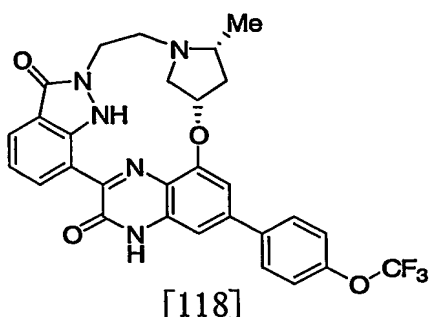
上記式[117]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 495 (M+1)⁺.

5

実施例118

下記式[118]:



10 で示される化合物の合成。

実施例90-(5)及び実施例11-(18)の方法に準じ、実施例90-(4)で得られた環化体10mg(16.3 μmol)と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸から、目的化合物[118]のトリフルオロ酢酸塩5.6mgを暗紫色固体として得た。

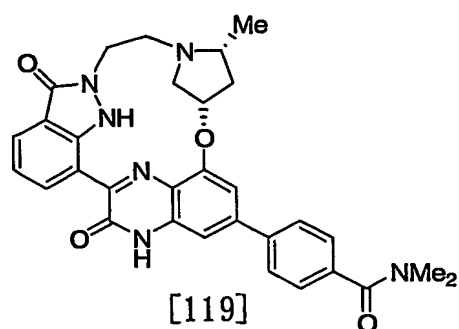
15

上記式[118]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 564 (M+1)⁺.

20 実施例119

下記式[119]:



で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) と 4-(N, N-ジメチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸から、目的化合物 [119] のトリフルオロ酢酸塩 5.5 mg を暗紫色固体として得た。

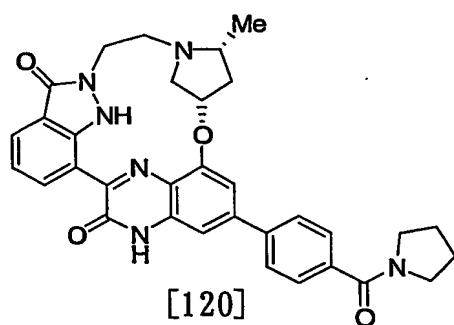
上記式 [119] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 551 (M+1) ⁺.

10

実施例 120

下記式 [120] :



15 で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) と 4-(ピロリジン-1-カルボニル) フェニルボロン酸から、目的化合物 [120] のトリフルオロ酢酸塩 4.

8 mg を暗紫色固体として得た。

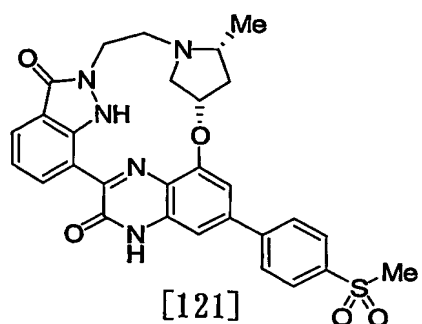
上記式[120]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 577 (M+1)⁺.

5

実施例 121

下記式[121]:



10 で示される化合物の合成。

実施例 90-(5) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) と (4-メチルスルホニルフェニル) ボロン酸から、目的化合物[121] のトリフルオロ酢酸塩 7.3 mg を暗紫色固体として得た。

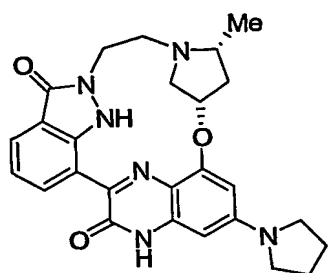
15

上記式[121]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 558 (M+1)⁺.

20 実施例 122

下記式[122]:



[122]

で示される化合物の合成。

実施例 43-(1) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) とピロリジンから、目的化合物 [1
5 22] のトリフルオロ酢酸塩 1.5 mg を暗紫色固体として得た。

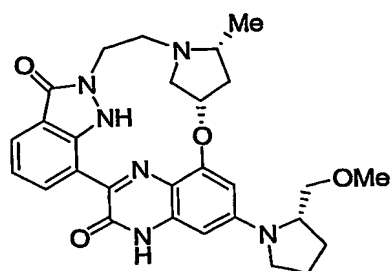
上記式 [122] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60-0.80 (3H, m), 1.30-1.50 (1H, m), 1.95-4.38 (15H, m), 4.38-4.50 (1H, m), 5.18-5.28 (1H, m), 5.93 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.02-7.18 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 9.22-9.30 (1H, m), 12.02-12.23 (2H, m).
mass: 473 ($M+1$) $^+$.

15

実施例 123

下記式 [123]:



[123]

で示される化合物の合成。

実施例 43-(1) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) と (S)-2-メトキシメチルピロリジンから、目的化合物[123]のトリフルオロ酢酸塩 1.7 mg を暗紫色
5 固体として得た。

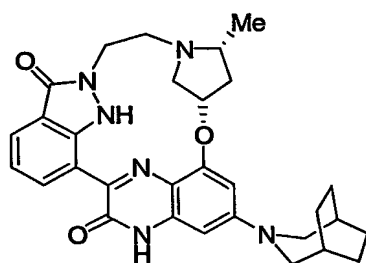
上記式[123]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 517 (M+1)⁺.

10

実施例 124

下記式[124]:



[124]

で示される化合物の合成。

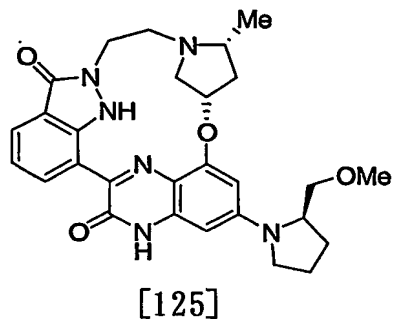
15 実施例 43-(1) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) と 3-アザビシクロ[3, 2, 2]ノナンから、目的化合物[124]のトリフルオロ酢酸塩 1.5 mg を暗紫色固体として得た。

20 上記式[124]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 527 (M+1)⁺.

実施例 1 2 5

下記式[1 2 5]：



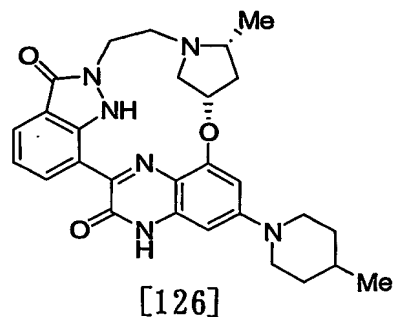
で示される化合物の合成。

- 5 実施例 4 3 - (1) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 9 0 - (4) で得られた環化体 1 0 m g (1 6 . 3 μ m o l) と (R) - 2 - メトキシメチルピロリジンから、目的化合物[1 2 5] のトリフルオロ酢酸塩 1 . 9 m g を暗紫色固体として得た。

- 10 上記式[1 2 5]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。
m a s s : 5 1 7 (M + 1) ⁺.

実施例 1 2 6

- 15 下記式[1 2 6]：



で示される化合物の合成。

実施例 4 3 - (1) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 9 0 - (4)

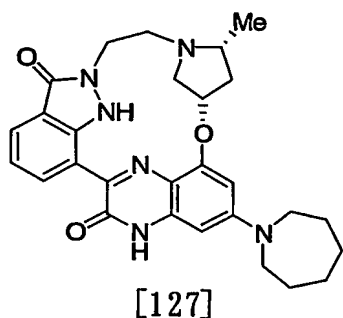
で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) と 4-メチルピペリジンから、
目的化合物[126] のトリフルオロ酢酸塩 1.4 mg を暗紫色固体として得た。

上記式[126]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

5 mass : 501 ($M+1$)⁺.

実施例 127

下記式[127]:



10

で示される化合物の合成。

実施例 43-(1) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 90-(4)
で得られた環化体 10 mg (16.3 μmol) とヘキサメチレンイミンから、
目的化合物[127] のトリフルオロ酢酸塩 1.7 mg を暗紫色固体として得た。

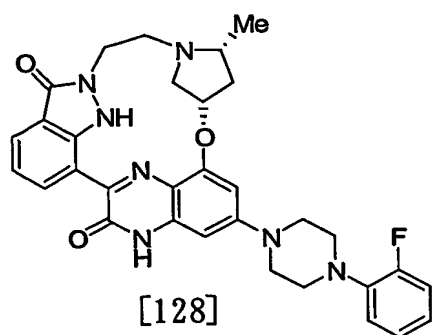
15

上記式[127]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 501 ($M+1$)⁺.

20 実施例 128

下記式[128]:



で示される化合物の合成。

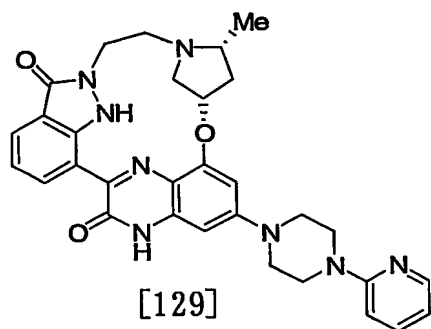
実施例 43-(1) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) と 1-(2-フルオロフェニル)-ピペラジンから、目的化合物[128] のトリフルオロ酢酸塩 1.1 mg を暗紫色固体として得た。

上記式[128]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 582 (M+1)⁺.

实施例 129

下記式[129]:



で示される化合物の合成。

実施例 43-(1) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 90-(4) で得られた環化体 10 mg (16.3 μ mol) と 1-(2-ピリジル) ピペラジンから、目的化合物[129] のトリフルオロ酢酸塩 1.1 mg を暗紫色固体と

して得た。

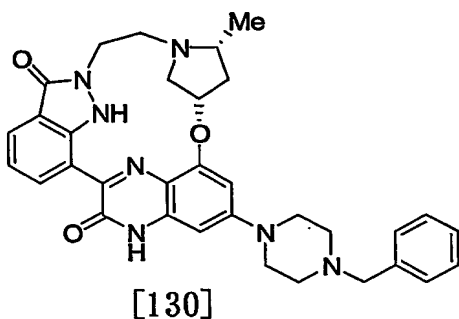
上記式[129]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 565 (M+1)⁺.

5

実施例130

下記式[130]:



10 で示される化合物の合成。

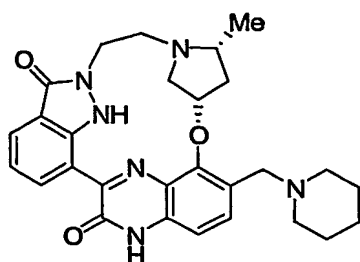
実施例43-(1)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例90-(4)で得られた環化体10mg(16.3 μmol)と1-ベンジルピペラジンから、目的化合物[130]のトリフルオロ酢酸塩1.0mgを暗紫色固体として得た。

15 上記式[130]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 578 (M+1)⁺.

実施例131

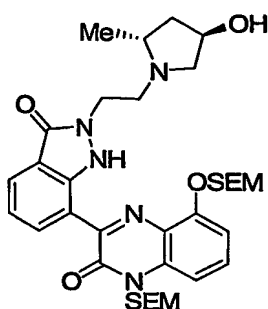
20 下記式[131]:



[131]

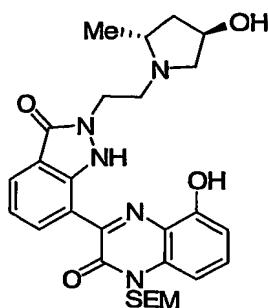
で示される化合物の合成。

(1)



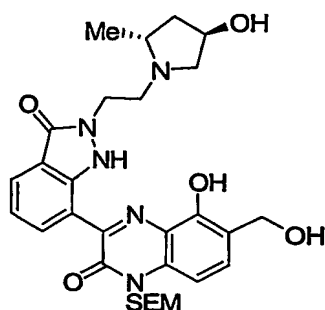
- 5 実施例 90 - (3) で得られたアミン体 320 mg ($421 \mu\text{mol}$) をテトラヒドロフラン 18 mL とメタノール 6 mL に溶かし、窒素雰囲気下 10 % パラジウム炭素触媒 64 mg を加えた。反応系を水素に置換して、室温にて 1 時間攪拌した。得られた反応液をセライトろ過して触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記還元体 290 mg を黄褐色固体として得た。
- 10

(2)



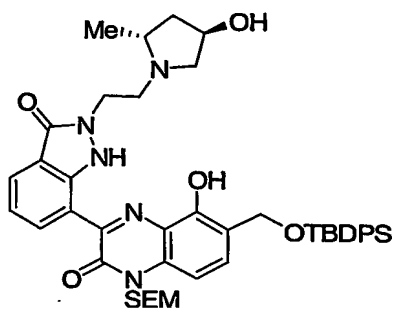
- 15 実施例 1 - (4) の方法に準じ、上記 (1) で得られた還元体 290 mg ($421 \mu\text{mol}$) から、上記フェノール体 200 mg を黄褐色固体として得た。

(3)



実施例 72 - (2) の方法に準じ、上記 (2) で得られたフェノール体 200
 5 mg (363 μ mol) から、上記ヒドロキシメチル体 210 mg を黄土色固体
 として得た。

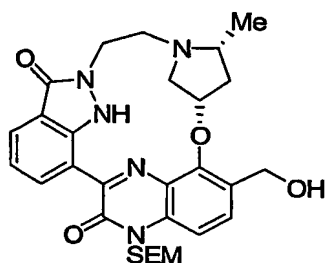
(4)



10 上記 (3) で得られたヒドロキシメチル体 210 mg (363 μ mol) のク
 ロロホルム懸濁液 10 mL に、0℃でトリエチルアミン 202 μ L (725 μ m
 o l)、4-ジメチルアミノピリジン 8.9 mg (72.5 μ mol) 及び塩化
 t-ブチルジフェニルシリル 141 μ L (544 μ mol) を攪拌しながら加え
 た。室温にて反応溶液を 30 分間攪拌した。さらに 0℃でトリエチルアミン 60
 15 6 μ L (2.17 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 16.7 mg (21
 7 μ mol) 及び塩化 t-ブチルジフェニルシリル 324 μ L (1.63 mmol)
 を攪拌しながら加えた。室温にて反応溶液を 1 時間半攪拌した。得られた反応
 溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫
 酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ
 20 ムクロマトグラフィーで精製し、上記 TBDPS 保護体 257 mg を黄褐色固体

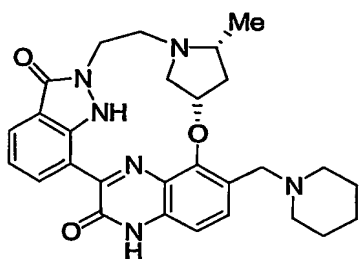
として得た。

(5)



- 5 実施例 1 - (5) 及び、実施例 15 - (4) の方法に準じ、上記 (4) で得られた TBDPS 保護体 257 mg (313 μmol) から、上記アルコール体 130 mg を黄褐色固体として得た。

(6)



10 実施例 11 - (17) 及び、実施例 1 - (6) の方法に準じ、上記 (5) で得られたアルコール体 11.3 mg (20.1 μmol) とピペリジンから、目的化合物 [131] の塩酸塩 4.6 mg を黄緑色固体として得た。

- 15 上記式 [131] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60-0.68 (3H, m), 1.24-1.43 (1H, m), 1.63-1.85 (6H, m), 2.00-2.26 (1H, m), 2.71-3.46 (8H, m), 3.54-3.77 (1H, m), 3.78-3.97 (1H, m), 4.30-4.52 (3H, m), 5.33-5.43 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.21 (1H,

20

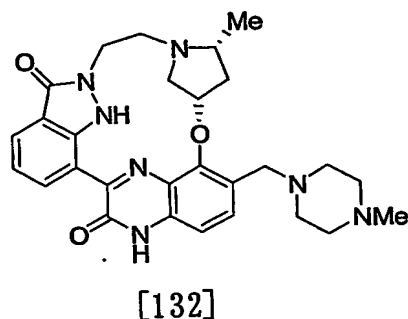
d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.75–7.90 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.43–9.59 (1H, m), 9.98–10.0 (1H, m), 12.7–12.9 (1H, m), 12.9 (1H, s).

mass : 501 ($M+1$)⁺.

5

実施例 132

下記式[132]:



10 で示される化合物の合成。

実施例 11 – (17) 及び、実施例 1 – (6) の方法に準じ、実施例 131 – (5) で得られたアルコール体 18.4 mg (32.7 μmol) と N-メチルピペラジンから、目的化合物[132]の塩酸塩 6.9 mg を暗緑色固体として得た。

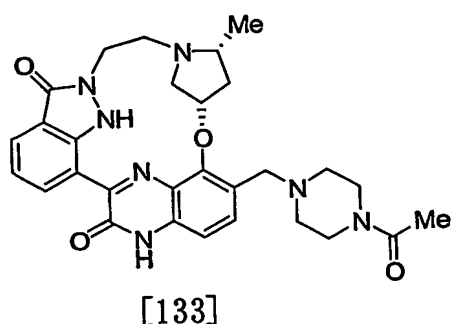
15

上記式[132]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 516 ($M+1$)⁺.

20 実施例 133

下記式[133]:



で示される化合物の合成。

実施例 11-(17) 及び、実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 131-(5) で得られたアルコール体 20.7 mg (36.8 μ mol) と N-アセチルピペラジンから、目的化合物 [133] の塩酸塩 11.7 mg を暗緑色固体として得た。

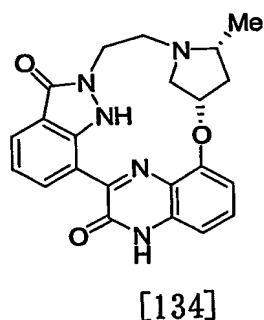
上記式 [133] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 544 (M+1)⁺.

10

実施例 134

下記式 [134] :



15 で示される化合物の合成。

実施例 83-(1)、実施例 11-(14) ~ (16)、及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 76-(2) で得られたアルコール体 14.0 mg (35.1 μ mol) から、目的化合物 [134] の塩酸塩 9.6 mg を暗緑色固形物

として得た。

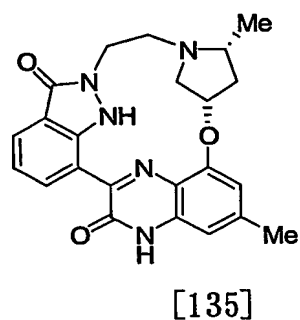
上記式[134]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.68 (3H, m), 1.34 (1H, m),
5 2.00–3.10 (5H, m), 3.40–4.00 (2H, m), 4.46
(1H, m), 5.24 (1H, brs), 6.94 (2H, m), 7.14 (1
H, m), 7.48 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.
43 (1H, m), 12.2 (1H, brs), 12.6 (1H, brs).
mass : 404 ($M+1$)⁺.

10

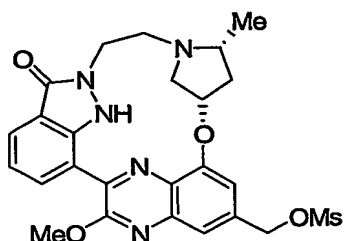
実施例 135

下記式[135]:



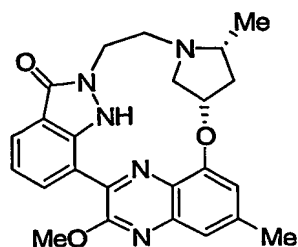
15 で示される化合物の合成。

(1)



実施例 11 – (14) の方法に準じ、実施例 83 – (2) で得られた環化体 2
40 mg (536 μmol) から、上記メシル体 270 mg を黄色固体として得
20 た。

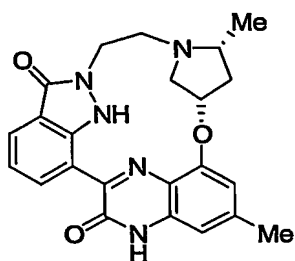
(2)



実施例 131 - (1) の方法に準じ、上記 (1) で得られたメシル体 90 mg

5 (171 μmol) から、上記メチル体 24 mg を黄色固体として得た。

(3)



実施例 1 - (6) の方法に準じ、上記 (2) で得られたメチル体 24 mg (5

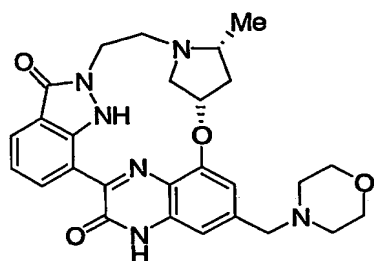
10 5.6 μmol) から、目的化合物[135]の塩酸塩 15 mg を暗紫色固体として得た。

上記式[135]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60-0.75 (3H, m), 1.2
15 5-1.41 (1H, m), 2.20-2.61 (6H, m), 2.63-2.
82 (1H, m), 2.85-3.10 (1H, m), 3.55-3.90 (2H,
m), 4.38-4.50 (1H, m), 5.18-5.25 (1H, m), 6.72
-6.79 (1H, m), 6.82-6.90 (1H, m), 7.02-7.22 (1
H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 9.35-9.45 (1H, m), 12.
20 20-12.31 (1H, m), 12.55-12.65 (1H, m).
mass: 418 ($M+1$)⁺.

実施例 1 3 6

下記式[1 3 6] :



[136]

で示される化合物の合成。

実施例 1 1 - (1 7) 及び、実施例 1 - (6) の方法に準じ、実施例 1 3 5 - (1) で得られたメシル体 8 0 m g (1 7 9 μ m o l) とモルホリンから、目的化合物[1 3 6] の塩酸塩 4 9 m g を黄色固体として得た。

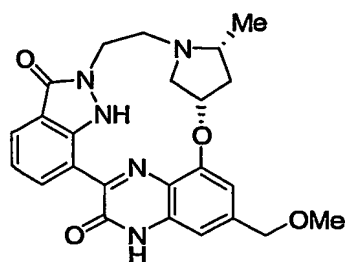
上記式[1 3 6]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0 . 6 2 - 0 . 7 8 (3 H , m) , 1 . 3 0 - 1 . 4 2 (1 H , m) , 2 . 2 2 - 3 . 4 0 (9 H , m) , 3 . 6 0 - 4 . 0 0 (6 H , m) , 4 . 3 5 - 4 . 5 2 (3 H , m) , 5 . 1 2 - 5 . 2 3 (1 H , m) , 7 . 0 5 (1 H , d , J = 0 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 1 7 (1 H , dd , J = 7 . 9 \text{ Hz} , 8 . 3 \text{ Hz}) , 7 . 3 7 (1 H , d , J = 0 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz}) , 9 . 4 4 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 1 0 . 8 2 - 1 1 . 0 1 (1 H , m) , 1 2 . 2 4 (1 H , s) , 1 2 . 8 9 (1 H , s) .

mass : 5 0 3 ($\text{M} + 1$) $^+$.

実施例 1 3 7

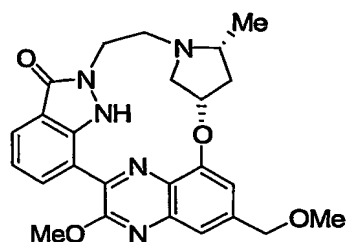
下記式[1 3 7] :



[137]

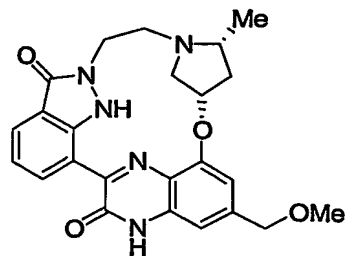
で示される化合物の合成。

(1)



- 5 実施例 135 - (1) で得られたメシル体 80 mg ($179 \mu\text{mol}$) のテトラヒドロフラン溶液 5 mL に、室温下、ナトリウムメトキシドの 1 M - メタノール溶液を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温とし、クロロホルムで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ
- 10 ィーにて精製し、上記メトキシメチル体 56 mg を黄色固体として得た。

(2)



- 15 実施例 11 - (18) の方法に準じ、上記 (1) で得られたメトキシメチル体 56 mg ($121 \mu\text{mol}$) から、目的化合物 [137] の塩酸塩 40 mg を暗紫色固体として得た。

上記式[137]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

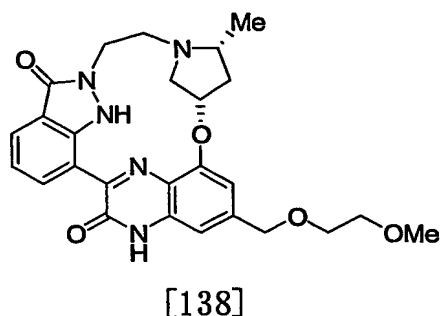
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.60–0.80 (3H, m), 1.20–1.50 (1H, m), 2.20–3.10 (5H, m), 3.56 (3H, s), 3.72–4.60 (5H, m), 5.20–5.31 (1H, m), 6.89–7.00 (2H, m), 7.10–7.22 (1H, m), 7.80–7.88 (1H, m), 9.38–9.48 (1H, m), 12.20–12.38 (1H, m), 12.62–12.70 (1H, m).

mass : 448 (M+1) ⁺.

10

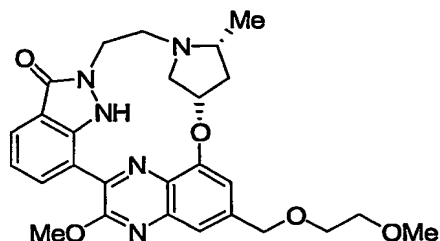
实施例 138

下記式[138]:



15 示される化合物の合成。

(1)



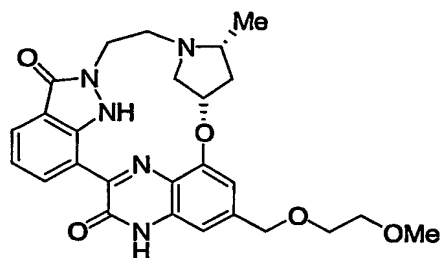
実施例 135-(1) で得られたメシル体 50 mg (95 μ mol) のテトラ
ヒドロフラン溶液 5 mL に、室温下、ナトリウム 2-メトキシエトキシドの 1 M
20 -テトラヒドロフラン溶液 5 mL を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液を室

20

温とし、クロロホルムで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記メトキシエトキシメチル体 12 mg を黄色固体として得た。

5

(2)



実施例 11 - (18) の方法に準じ、上記 (1) で得られたメトキシエトキシメチル体 12 mg (23.7 μ mol) から、目的化合物 [138] の塩酸塩 6.2 mg を暗紫色固体として得た。

10

上記式 [138] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

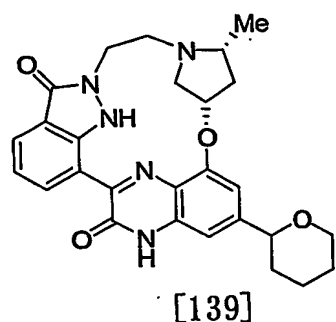
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60–0.78 (3H, m), 1.20–1.50 (1H, m), 2.20–4.20 (14H, m), 4.38–4.52 (1H, m), 4.59 (2H, s), 5.19–5.27 (1H, m), 6.90–6.98 (2H, m), 7.08–7.12 (1H, m), 7.81–7.87 (1H, m), 9.35–9.45 (1H, m), 12.18–12.32 (1H, m), 12.55–12.70 (1H, m).

mass: 492 (M+1) $^+$.

20

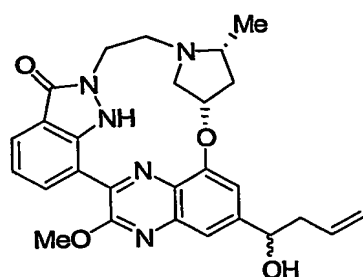
実施例 139

下記式 [139]:



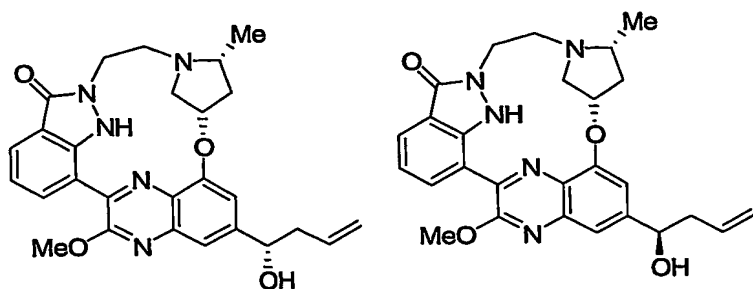
で示される化合物の合成。

(1)



- 5 実施例 83-(3) で得られたアルデヒド体 197 mg ($442 \mu\text{mol}$) の
 テトラヒドロフラン溶液 100 mL を -78°C とし、臭化アリルマグネシウムの
 1 M-ジエチルエーテル溶液 2.64 mL を滴下し、同温下、15 分間攪拌した。
 反応液に酢酸 500 μL を滴下した後、室温とした。この反応液を減圧濃縮し、
 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記ジアステレオマ
 10 ー混合物であるアルコール体 127 mg を黄色固体として得た。

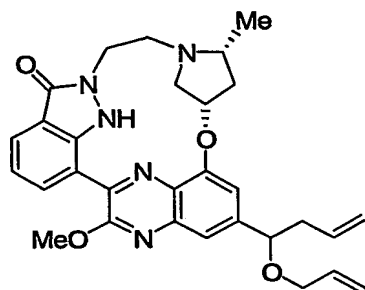
(2)



- 上記 (1) で得られたジアステレオマー混合物であるアルコール体 74 mg を
 15 キラルカラム (Chiralpack AD) にて分割し、保持時間の短い上記

キラルアルコール体A 30 mg と保持時間の長い上記キラルアルコール体B 38 mg をそれぞれ黄色固体として得た。

(3)

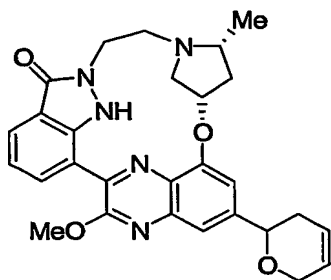


5

上記(2)で得られたキラルアルコール体A 30 mg ($61.5 \mu\text{mol}$)のN、N-ジメチルホルムアミド溶液15 mLを70℃とし、水素化ナトリウム16 mg (60%油性)を加えて、この温度で10分間攪拌した。得られた反応液を0℃とした後、臭化アリル34 μL を加え、さらに30分間攪拌した。この溶
10 液に酢酸100 μL を滴下した後、ピロリジン55 μL を滴下した。この反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記アリルエーテル体5.1 mgを黄色固体として得た。

15

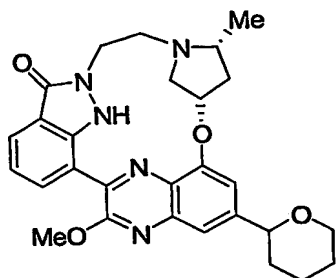
(4)



上記(3)で得られたアリルエーテル体5.1 mg ($9.77 \mu\text{mol}$)のジクロロメタン溶液3 mLに、室温、アルゴン雰囲気下でベンジリデンービス(トリシクロヘキシルホスフィン)ジクロロルテニウム795 μg を加え、15時間
20

攪拌した。得られた反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記環化体 5. 0 mg を黄色固体として得た。

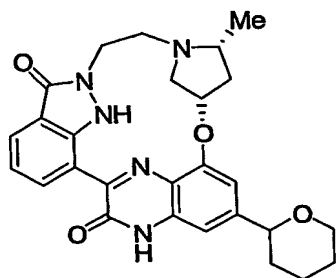
(5)



5

実施例 131-(1)の方法に準じ、上記(4)で得られた環化体 5. 0 mg (10. 0 μmol) から、上記テトラヒドロピラン体 5. 0 mg を黄色固体として得た。

10 (6)



実施例 1-(6)の方法に準じ、上記(5)で得られたテトラヒドロピラン体 2. 0 mg (3. 98 μmol) から、目的化合物[139]の塩酸塩 2. 0 mg を暗紫色固体として得た。

15

上記式[139]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0. 52-0. 78 (3H, m), 1. 22-1. 98 (8H, m), 2. 88-3. 08 (1H, m), 3. 50-4. 11 (6H, m), 4. 35-4. 53 (3H, m), 5. 18-5. 35 (1H, m), 6. 90-7. 00 (2H, m), 7. 10-7. 22 (1H, m), 7. 81

20

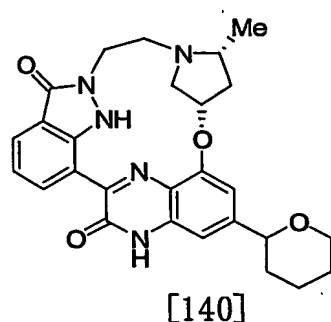
—7.88 (1H, m), 9.38—9.48 (1H, m), 12.20—12.35 (1H, m), 12.61 (1H, brs).

mass : 488 (M+1)⁺.

5

実施例140

下記式[140]:



で示される化合物の合成。

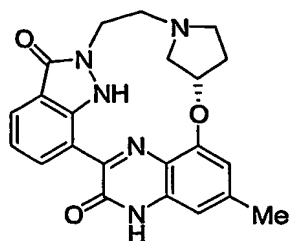
10 実施例139—(3)～(4)、実施例131—(1)及び実施例1—(6)の方法に準じ、実施例139—(2)で得られたキラルアルコール体38mg (77.9 μmol) から、目的化合物[140]の塩酸塩3.2mgを暗紫色固体として得た。

15 上記式[140]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 488 (M+1)⁺.

実施例141

20 下記式[141]:



[141]

で示される化合物の合成。

実施例 11-(14)、実施例 131-(1) 及び実施例 1-(6) の方法に
 準じ、実施例 11-(16) で得られた環化体 8.5 mg から、目的化合物 [14
 5 1] の塩酸塩 1.8 mg を暗紫色固体として得た。

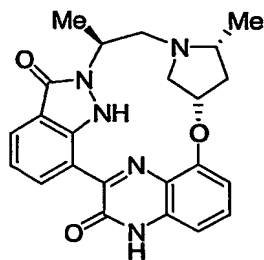
上記式 [141] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00-2.70 (7H, m), 2.8
 0-4.40 (6H, m), 5.32 (1H, m), 6.80-7.40 (3H, m),
 10 7.80 (1H, m), 9.18 (1H, m), 11.8 (1H, m), 12.6 (1H,
 m).

mass: 404 ($M+1$) $^+$.

15 実施例 142

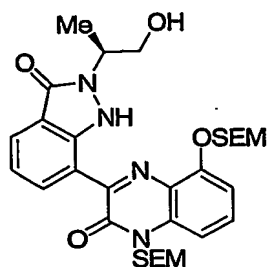
下記式 [142]:



[142]

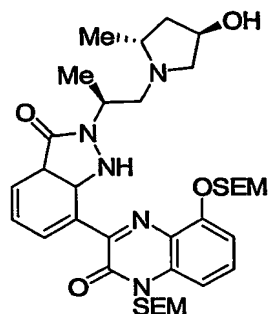
で示される化合物の合成。

(1)



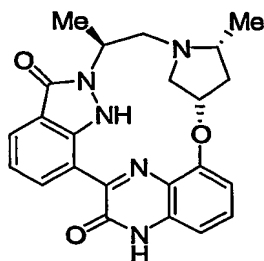
実施例 11-(10)～(11)、実施例 90-(2) 及び、実施例 15-(4)の方法に準じ、実施例 48-(1)の出発原料であるカルボン酸体 382mg (696 μmol) とヒドラジン体 [A-34] 304mg (1.05 mmol) から、
5 インダゾリノン体 250mg を黄褐色粘性液体として得た。

(2)



実施例 83-(1)の方法に準じ、上記(1)で得られたインダゾリノン体 3
10 8.0mg (62.0 μmol) から、上記アミン体 6.8mg を黄褐色粘性液体として得た。

(3)



15 実施例 1-(4)～(6)の方法に準じ、上記(2)で得られたアミン体 6.

8mg (9.77 μmol) から、目的化合物[142]の塩酸塩1.4mgを濃紫色固体として得た。

上記式[142]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

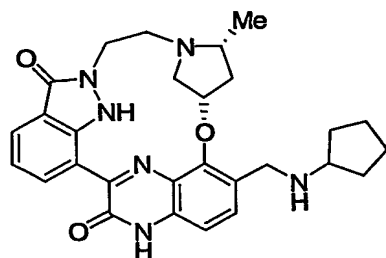
5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60–0.72 (3H, m), 1.25–1.49 (1H, m), 1.51 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.20–2.30 (1H, m), 2.68–3.23 (4H, m), 3.66–3.82 (1H, m), 4.79–4.91 (1H, m), 5.21–5.25 (1H, m),
10 7.00 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.09–7.19 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 9.33–9.42 (1H, m), 12.15–12.24 (1H, m), 12.7 (1H, s).

mass : 418 ($M+1$) $^+$.

15

実施例143

下記式[143]:



[143]

で示される化合物の合成。

20 実施例11–(17)及び、実施例1–(6)の方法に準じ、実施例131–(5)で得られたアルコール体10.0mg (17.7 μmol)とシクロペンチルアミンから、目的化合物[143]の塩酸塩6.4mgを黄緑色固体として得た。

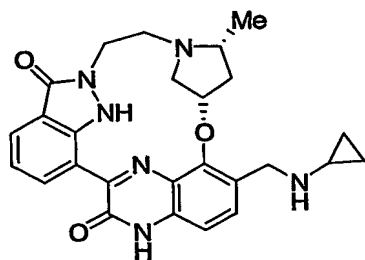
上記式[143]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.52–0.74 (3H, m), 1.06–1.29 (1H, m), 1.46–1.59 (2H, m), 1.59–1.80 (4H, m), 1.97–2.07 (2H, m), 2.09–2.27 (1H, m), 2.82–3.16 (2H, m), 3.46–3.59 (2H, m), 3.60–3.95 (3H, m), 4.09–4.39 (2H, m), 4.39–4.46 (1H, m), 5.21–5.42 (1H, m), 7.15–7.22 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.77–7.84 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.05–9.15 (1H, m), 9.23–9.34 (1H, m), 9.42–9.55 (1H, m), 12.66–12.70 (1H, m), 12.8 (1H, s).
mass: 501 ($M+1$) $^+$.

15

実施例144

下記式[144]:



[144]

で示される化合物の合成。

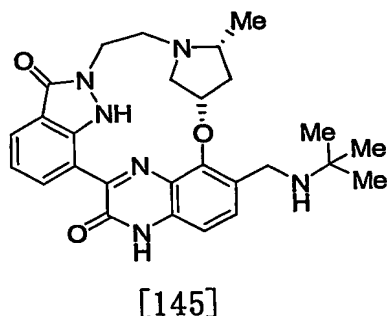
20 実施例11-(17)及び、実施例1-(6)の方法に準じ、実施例131-(5)で得られたアルコール体10.0mg (17.7 μmol)とシクロプロピルアミンから、目的化合物[144]の塩酸塩4.7mgを黄緑色固体として得た。

上記式[144]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60–0.90 (5H, m), 0.90–0.96 (2H, m), 1.10–1.30 (1H, m), 2.05–2.25 (1H, m), 2.61–2.80 (2H, m), 2.93–3.15 (2H, m), 3.55–3.80 (1H, m), 3.82–4.02 (2H, m), 4.27–4.51 (3H, m), 5.24–5.42 (1H, m), 7.14–7.23 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.73–7.80 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.35–9.60 (3H, m), 12.7–12.8 (1H, m), 12.9 (1H, s).
mass: 473 ($M+1$) $^+$.

実施例145

15 下記式[145]:



で示される化合物の合成。

実施例11-(17)及び、実施例1-(6)の方法に準じ、実施例131-(5)で得られたアルコール体10.0mg (17.7 μmol)とt-ブチルアミンから、目的化合物[145]の塩酸塩4.7mgを黄緑色固体として得た。

上記式[145]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

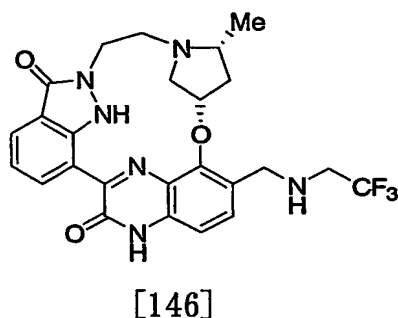
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.55–0.77 (3H, m), 1.0

5-1. 39 (1H, m), 1. 40 (9H, s), 2. 03-2. 31 (1H, m), 2. 80-3. 05 (2H, m), 3. 35-3. 79 (2H, m), 3. 80-4. 03 (2H, m), 4. 09-4. 38 (2H, m), 4. 39-4. 51 (1H, m), 5. 27-5. 38 (1H, m), 7. 14-7. 23 (1H, m), 7. 19 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 81-7. 89 (1H, m), 7. 86 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 60-8. 85 (1H, m), 9. 05-9. 25 (1H, m), 9. 35-9. 65 (1H, m), 12. 7-12. 9 (1H, m), 12. 9 (1H, s).
mass : 489 (M+1)⁺.

10

実施例 146

下記式[146]:



15 で示される化合物の合成。

実施例 11-(17) 及び、実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 131-(5) で得られたアルコール体 10. 0mg (17. 7 μmol) とトリフルオロエチルアミンから、目的化合物[146] の塩酸塩 5. 0mg を黄緑色固体として得た。

20

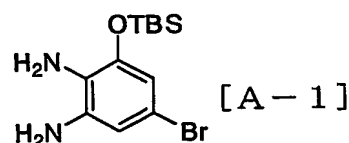
上記式[146]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0. 59-0. 92 (3H, m), 1. 05-1. 54 (1H, m), 1. 90-2. 15 (1H, m), 2. 85-3. 2

0 (2H, m), 3.45–4.10 (6H, m), 4.10–4.39 (2H, m), 4.40–4.46 (1H, m), 5.21–5.42 (1H, m), 7.13–7.23 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.70–7.85 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 9.40–9.65 (1H, m), 12.6–12.8 (1H, m), 12.8 (1H, s).
 mass: 515 ($M+1$)⁺.

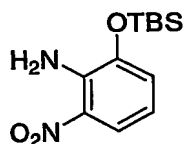
参考例 1

10 下記式[A-1]:



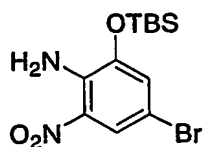
で示される化合物の合成。

(1)



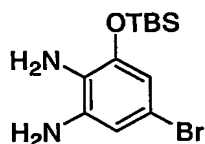
15 2-アミノ-3-ニトロフェノール 77 mg (0.50 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解し、イミダゾール 68 mg (1.00 mmol) と塩化 t-ブチルジメチルシリル 90 mg (0.60 mmol) を氷浴下にて順次加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。得られた反応液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム
 20 で乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、上記 TBS 保護体 140 mg を濃橙色油状物として得た。

(2)



上記(1)で得られたTBS保護体140mg (0.50mmol)を酢酸エチル2mLに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド98mg (0.55mmol)を水浴下にて徐々に加え、反応液を室温にて10分間攪拌した。得られた反応液を酢酸エチルで希釈して、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記臭素化体169mgを濃黄色固体として得た。

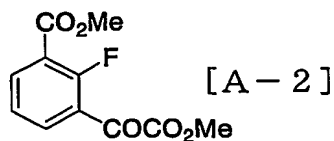
(3)



上記(2)で得られた臭素化体165mg (0.48mmol)をテトラヒドロフラン2mLに溶解し、窒素雰囲気下5%白金炭素触媒33mgを加えた。反応系を水素に置換して、室温にて8時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過して触媒を除去し、濾液を減圧濃縮して、目的化合物[A-1]151mgを濃茶色油状物として得た。

参考例2

下記式[A-2]：



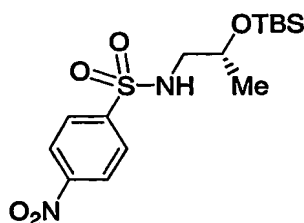
で示される化合物の合成。

国際公開第02/02550号パンフレットの一般式(II-d)の方法に準じ

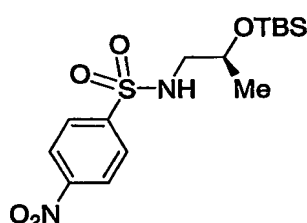
- て得たエチル（２－フルオロ－３－ヨードフェニル）オキソアセテート 10.0 g (31.1 mmol) を、N, N－ジメチルホルムアミド 100 mL 及びメタノール 100 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 7.84 g (93.3 mmol) を加えた後、反応系内を窒素置換した。得られた反応液に、窒素気流下、室温で
- 5 酢酸パラジウム (II) 75 mg (3.11 mmol) 及び 1, 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン 185 mg (3.11 mmol) を加えた後、反応系内を一酸化炭素で置換した。この反応液を 70℃ にて 2 時間攪拌した後、室温に戻し、クロロホルムにて希釈し、水及び塩化アンモニウム飽和水溶液にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。
- 10 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 [A－2] 2.90 g を黄色固体として得た。

参考例 3

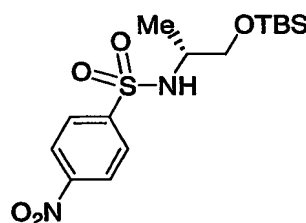
- 15 下記式 [A－3－1]～[A－3－5]：



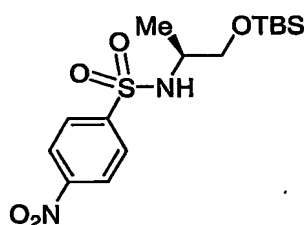
[A－3－1]



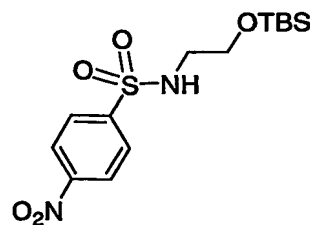
[A－3－2]



[A－3－3]



[A－3－4]



[A－3－5]

で示される化合物の合成。

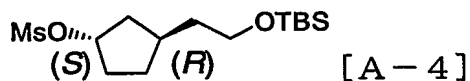
- 有機合成化学協会誌, 59 (8) 779 (2001) 及び参考例 1－(1)
- 20 の方法に準じ、(R)－1－アミノ－2－プロパノール、(S)－1－アミノ－

2-プロパノール、(R)-2-アミノ-1-プロパノール、(S)-2-アミノ-1-プロパノール、2-アミノエタノールに対して、それぞれスルホニル化及びシリル化を行ない、それぞれ対応するO-シリル-スルホンアミド体[A-3-1]~[A-3-5]を合成した。

5

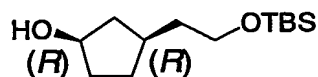
参考例 4

下記式[A-4]：



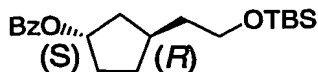
10 で示される化合物の合成。

(1)



J. Am. Chem. Soc., 99 (5) 1625 (1977)
 の方法で合成した(1R, 3R)-3-(2'-ヒドロキシエチル)シクロペン
 15 タノールから、Bull. Chem. Soc. Jpn., 57 (7) 2
 019 (1984) の方法に従い、上記TBS体を得た。

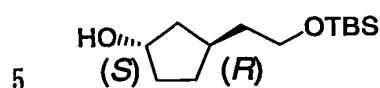
(2)



20 上記(1)で得られたTBS体9.8g(40mmol)をトルエン150m
 Lに溶解し、氷冷下、安息香酸9.8g(80mmol)、トリフェニルホスフ
 イン21g(80mmol)、及びアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン
 溶液35mL(80mmol)を加え、氷冷下で1時間攪拌した。得られた反応
 溶液に水を加え、室温で30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、濾液を飽和
 25 食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃

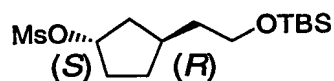
縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ベンゾイル体 9. 8 g を無色油状物として得た。

(3)



上記(2)で得られたベンゾイル体 4. 5 g (12. 9 mmol) をメタノール 20 mL に溶解し、氷冷下、水酸化ナトリウムの 0. 05 M メタノール溶液 150 mL を加え、室温で 12 時間攪拌した。得られた反応液を t-ブチルメチルエーテルで希釈し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記アルコール体 2. 6 g を無色油状物として得た。

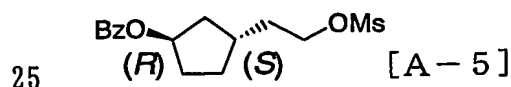
(4)



上記(3)で得られたアルコール体 566 mg (2. 31 mmol) をクロロホルム 10 mL に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 414 μ L (2. 97 mmol)、塩化メタンスルホニル 231 μ L (2. 97 mmol) を加え、1 時間攪拌した。得られた反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、目的化合物 [A-4] 746 mg を淡黄色油状物として得た。

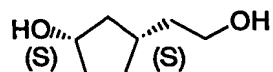
参考例 5

下記式 [A-5] :



で示される化合物の合成。

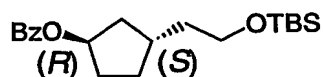
(1)



J. Am. Chem. Soc., 99 (5) 1625 (1977)

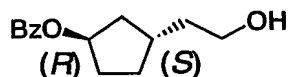
5 の方法に従い、ノルカンファーから上記ジオール体を得た。

(2)



10 参考例 4 - (1) ~ (2) の方法に準じ、上記 (1) で得られたジオール体から、上記ベンゾイル体を得た。

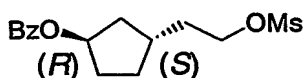
(3)



15 上記 (2) で得られたベンゾイル体 4.5 g (12.9 mmol) をクロロホルム 80 mL に溶解し、氷冷下、塩酸メタノール 20 mL を加えた。得られた反応溶液を氷冷下、15 分間攪拌した後、クロロホルムを加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。さらに、この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記アルコール体 2.7 g を無色油

20 状物として得た。

(4)

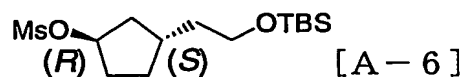


参考例 4 - (4) の方法に準じて、上記 (3) で得られたアルコール体 1.94

mg (826 μ mol)から、目的化合物[A-5] 258mgを淡黄色油状物として得た。

参考例 6

5 下記式[A-6]：



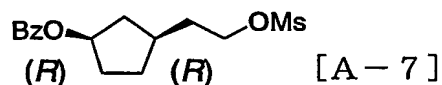
で示される化合物の合成。

参考例 4-(3)～(4)と同様の操作により、参考例 5-(2)で得られたベンゾイル体から、目的化合物[A-6]を得た。

10

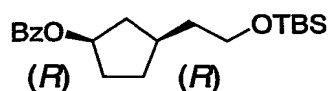
参考例 7

下記式[A-7]：



15 で示される化合物の合成。

(1)

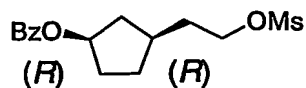


参考例 4-(1)で得られたTBS体4g (16mmol)をクロロホルム80mLに溶解し、トリエチルアミン3.4mL (21mmol)、4-ジメチルアミノピリジン600mg (4.3mmol)、及び塩化ベンゾイル2.2mL (17mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。得られた反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ベンゾイル体5.6gを無色油状物として得た。

20

25

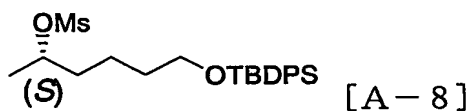
(2)



参考例 5 - (3) ~ (4) の方法に準じ、上記 (1) で得られたベンゾイル体
 5 583 mg (1.68 mmol) から、目的化合物 [A-7] 670 mg を無色油
 状物として得た。

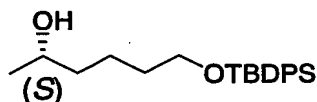
参考例 8

10 下記式 [A-8] :



で示される化合物の合成。

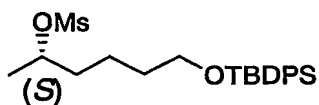
(1)



15 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 202
 467 (1996) を参考にして合成した (S)-ヘキサン-1,5-ジオー
 ル 29.9 g (253 mmol) と塩化 t-ブチルジフェニルシリルから、参考
 例 1 - (1) の方法に準じて、上記 TBDPS 体 88.2 g を無色油状物として
 得た。

20

(2)

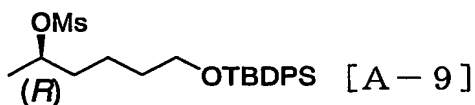


参考例 4 - (4) の方法に準じて、上記 (1) で得られた TBDPS 体 535
 mg (1.5 mmol) から、目的化合物 [A-8] 652 mg を無色油状物として

得た。

参考例 9

5 下記式[A-9] :



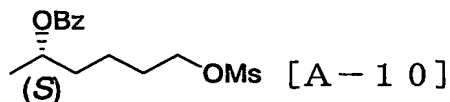
で示される化合物の合成。

参考例 8 と同様の操作により、(R) -ヘキサン-1, 5-ジオールから、目的化合物[A-9]を得た。

10

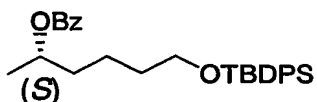
参考例 10

下記式[A-10] :



15 で示される化合物の合成。

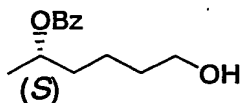
(1)



参考例 7 - (1) の方法に準じ、参考例 8 - (1) で得られた TBDPS 体 2 g (5.6 mmol) から、上記ベンゾイル体 2.6 g を無色油状物として得た。

20

(2)

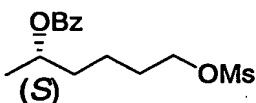


上記 (1) で得られたベンゾイル体 2.5 g (5.4 mmol) をテトラヒドロフラン 16 mL に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1 M-テトラヒ

ドロフラン溶液 16 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。得られた反応液をジエチルエーテル 100 mL で希釈し、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 6.8) 及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製

5 し、上記アルコール体 1.2 g を無色油状物として得た。

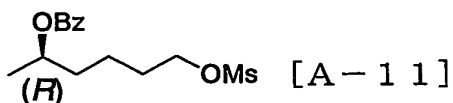
(3)



参考例 4-(4) の方法に準じて、上記 (2) で得られたアルコール体 378
10 mg (1.70 mmol) から、目的化合物 [A-10] を無色油状物として得た。
このものを単離精製せずに用いた。

参考例 11

15 下記式 [A-11] :

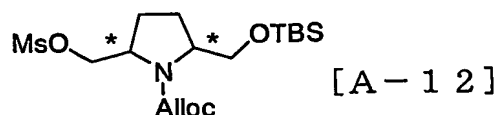


で示される化合物の合成。

J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 202467 (1996) を参考にして合成した (R)-ヘキサノールから、参考例 8-(1) 及び参考例 10 の方法に準じて、目的化合物 [A-11]
20 を得た。

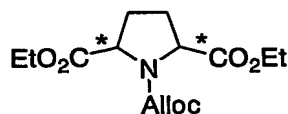
参考例 12

25 下記式 [A-12] :



で示される化合物の合成（構造式中、*で示される位置の立体化学はシス配置である。）

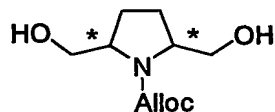
(1)



5

J. Org. Chem., 26 (5) 1500 (1961) を参考に合成したシス-2, 5-ジ(エトキシカルボニル)ピロリジン 10.5 g (49.1 mmol) をピリジン 30 mL に溶解し、氷冷下、クロロギ酸アリル 8.9 g (73.6 mmol) を加え、30 分間攪拌した。得られた反応溶液に炭酸水素ナトリウム水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記 Alloc 保護体 10.6 g を無色油状物として得た。

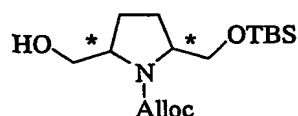
15 (2)



20

上記 (1) で得られた Alloc 保護体 10.6 g (35.4 mmol) をテトラヒドロフラン 170 mL に溶解し、テトラヒドロホウ酸リチウム 3.9 g (17.7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。得られた反応液にメタノールをゆっくり滴下し、炭酸水素ナトリウム水で希釈した。この溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ジオール体 5.5 g を無色油状物として得た。

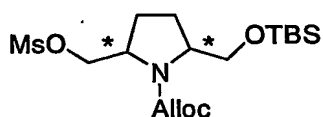
25 (3)



上記(2)で得られたジオール体 5.5 g (25.5 mmol) をクロロホルム 250 mL に溶解し、トリエチルアミン 4.1 mL (30 mmol)、塩化tert-ブチルジメチルシリル 4.0 g (25.5 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン 940 mg (7.7 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ラセミTBS体 3.5 g を無色油状物として得た。

10

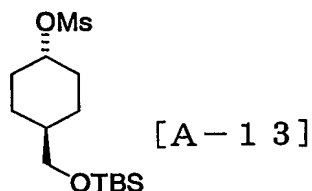
(4)



参考例4-(4)の方法に準じて、上記(3)で得られた化合物 3.5 g (11.5 mmol) から、目的化合物[A-12] 4.6 g を無色油状物として得た。

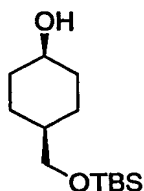
15

参考例 13 :



で示される化合物の合成。

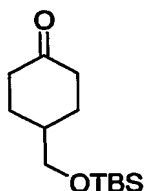
20 (1)



J. Org. Chem., 35 (7) 2368 (1970) を参考にして得られたシス-4-ヒドロキシメチルシクロヘキサノール601mg (4.62mmol) から、参考例12-(3)の方法に準じ、上記TBS体995mgを無色油状物として得た。

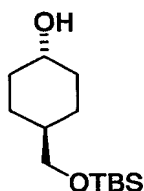
5

(2)



上記(1)で得られたTBS体489mg (2.00mmol) とトリエチルアミン1.11mL (8.00mmol) をジメチルスルホキシド5mLに溶解し、水浴下にて三酸化硫黄ピリジン錯体637mg (4.00mmol) を加えた。得られた反応溶液を室温にて10分間攪拌し、酢酸エチルで希釈して、水(2回)及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、上記ケトン体444mgを無色油状物として得た。

15 (3)

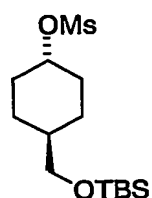


上記(2)で得られたケトン体121mg (160μmol) をテトラヒドロフラン3mLに溶解し、-65℃にて1M-水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液750μL (750μmol) を滴下した。得られた反応液を0℃まで昇温した後、飽和ロッシェル塩水溶液と酢酸エチルを加え、室温で1時間攪拌した。この溶液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を濾別した

20

後、減圧濃縮し、上記トランスアルコール体 122 mg を淡黄色油状物として得た。

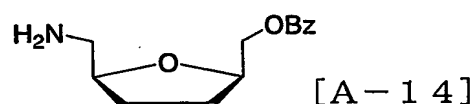
(4)



参考例 4 - (4) の方法に準じて、上記 (3) で得られたトランスアルコール体 518 mg (2.12 mmol) から、目的化合物 [A-13] 659 mg を無色油状物として得た。

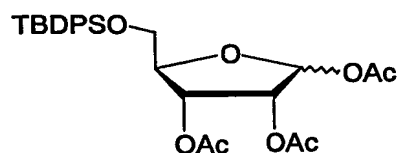
参考例 14

下記式 [A-14] :



で示される化合物の合成。

(1)

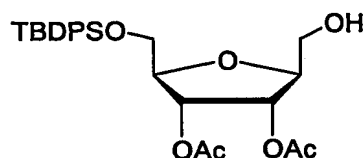


(R) - (-) - リボース 5.00 g (33.3 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 10 mL に、0℃ でイミダゾール 4.50 g (66.6 mmol) 及び塩化 t-ブチルジフェニルシリル 9.07 mL (34.8 mmol) を攪拌しながら加えた。室温にて反応溶液を 1 晩攪拌した。得られた反応溶液に 1 N 硫酸水素カリウム水溶液を加え、室温にて 30 分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾

液を濃縮した。得られた残渣にピリジン 30 mL 及び無水酢酸 10 mL を加え室温にて 2 時間攪拌した。この反応溶液に 1 N 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

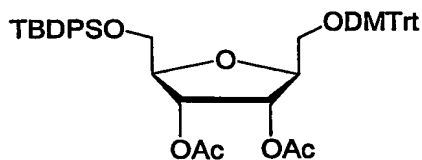
5 ーで精製し、上記 TBDPS 保護体 12.3 g を淡黄色固体として得た。

(2)



上記 (1) で得られた TBDPS 保護体 11 g (21.4 mmol) を塩化メチレン 60 mL に溶かし、反応系内を一酸化炭素で置換した。この溶液にジエチルメチルシラン 22 mL (215 mmol) 及びジコバルトオクタカルボニル 1.0 g (2.92 mmol) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、得られた反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、その濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記アルコール体 5.37 g を淡黄色固体として得た。

(3)



20 上記 (2) で得られたアルコール体 1.00 g (2.05 mmol) の塩化メチレン 10 mL 溶液に、0℃でトリエチルアミン 860 μ L (6.15 mmol)、塩化 4,4'-ジメトキシトリチル 692 mg (780 μ mol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン 251 mg (2.05 mmol) を攪拌しながら加えた。室温にて反応溶液を 2 時間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、室温にて反応

5

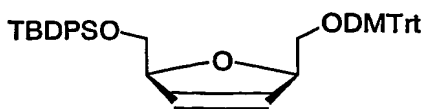
Cc1ccc(cc1)C(=O)OC[C@H]2O[C@@H](CO[Si](C)(C)C(C)(C)C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O

10

15

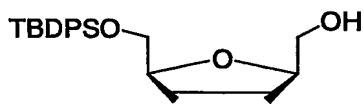
20

(6)



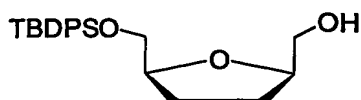
上記(5)で得られたジチオカーボナート体 585 mg ($660 \mu\text{mol}$) のトルエン溶液 10 mL に、窒素雰囲気下で水素化トリブチルスズ 360 μL (1.23 mmol) 及び 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 24 mg ($140 \mu\text{mol}$) を攪拌しながら加えた。加熱還流条件下、得られた反応溶液を一晩攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記内部オレフィン体 367 mg を淡黄色固体として得た。

(7)



上記(6)で得られた内部オレフィン体 665 mg ($990 \mu\text{mol}$) の塩化メチレン溶液 30 mL に、トリクロロ酢酸 160 mg ($979 \mu\text{mol}$) を徐々に加えた。室温にて反応溶液を 2 時間攪拌した。得られた反応溶液に炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記アルコール体 213 mg を淡黄色固体として得た。

(8)

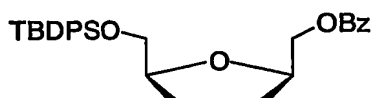


上記(7)で得られたアルコール体 1.40 g (3.77 mmol) をテトラヒドロフラン 30 mL とメタノール 30 mL に溶かし、窒素雰囲気下、酸化白金

触媒 700 mg を加えた。反応系を水素に置換して、室温にて 15 時間攪拌した。得られた反応液をセライトろ過して触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記テトラヒドロフラン体 1.28 g を無色油状物として得た。

5

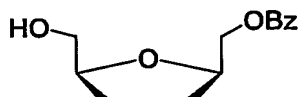
(9)



参考例 7 - (1) の方法に準じて、上記 (8) で得られたテトラヒドロフラン体 402 mg (1.08 mmol) から、上記ベンゾイル体 421 mg を無色油状物として得た。

10

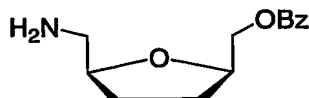
(10)



参考例 10 - (2) の方法に準じて、上記 (9) で得られたベンゾイル体 421 mg (887 μmol) から、上記アルコール体 402 mg を淡黄色油状物として得た。

15

(11)



20

上記 (10) で得られたアルコール体 402 mg をジエチルエーテル 5 mL に溶解し、氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 223 μL (1.28 mmol) 及び塩化メタンスルホン 82 μL (1.06 mmol) を加え、2 時間攪拌した。得られた反応液にジエチルエーテルを加え、有機層を 1 N-塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。

25

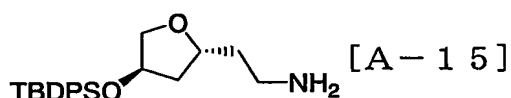
この濾液を濃縮し、得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶か

し、アジ化ナトリウム 1.15 g (1.77 mmol) を加え、80℃で12時間攪拌し、反応溶液を室温にもどした。この反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 5 mL とメタノール 5 mL に溶かし、窒素雰囲気下 10%パラジウム炭素触媒 700 mg を加えた。反応系を水素に置換して、室温にて3時間攪拌した。得られた反応液をセライトろ過して触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物[A-14] 81 mg を無色油状物として得た。

10

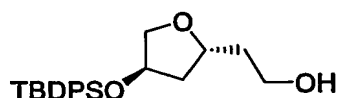
参考例 15

下記式[A-15]：



で示される化合物。

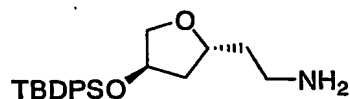
15 (1)



Tetrahedron Lett., 26 (9) 1185 (1985) に従い調製したエチル (3R, 5S) - 3 - (tert-butylジフェニルシリルオキシ) テトラヒドロ-5-フランアセタート 11.9 g (29 mmol) をエーテル 100 mL に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 660 mg (1.7 mmol) を氷浴下にて加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。得られた反応液に氷浴下にて無水硫酸ナトリウム 10 水和物 3 g を加え、室温にて2時間攪拌した。さらに、反応液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、不溶物をセライトにて濾別した。濾液を減圧濃縮し、上記1級アルコール体 9.52 g を無色油状物として得た。

25

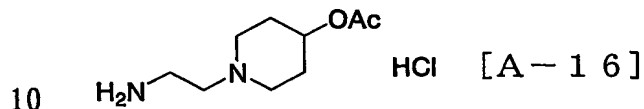
(2)



参考例 14 - (11) の方法に準じて、上記 (1) で得られた 1 級アルコール
 体 2.50 g (6.75 mmol) から、目的化合物 [A-15] 2.27 g を無
 5 色油状物として得た。

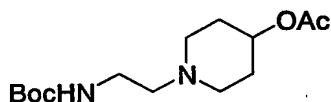
参考例 16

下記式 [A-16] :



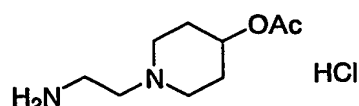
で示される化合物。

(1)



EP 122855 を参考にして得られた 4-アセトキシピペリジン塩酸塩 1.
 15 5 g (8.6 mmol) と t-ブチル N-(2-オキソエチル) カルバマート
 1.1 g (6.9 mmol) をメタノール 20 mL に溶かした。氷浴下にて、こ
 の溶液にシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 641 mg (10 mmol) を少し
 ずつ加え、室温で 2 時間攪拌した。得られた反応液を減圧下濃縮し、炭酸水素ナ
 トリウム水に注ぎ、クロロホルムで 3 回抽出した。得られた抽出液を無水硫酸ナ
 20 トリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロ
 マトグラフィーで生成し、上記 N-アルキルピペリジン体 850 mg を無色油状
 物として得た。

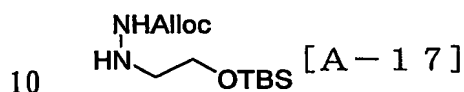
(2)



(1) で得られたN-アルキルピペリジン体850mg (3.0mmol) に
4N-塩化水素1, 4-ジオキサン溶液5mLを室温に加え、2時間室温で攪拌
した。得られた反応液を減圧下濃縮し、目的化合物[A-16] 666mgを白色
5 固形物として得た。

参考例 17

下記式[A-17] :



で示される化合物の合成。

JP 04117361を参考にして合成したカルバジン酸アリル5.00g
(43.1mmol)のクロロホルム50mLに、(t-ブチルジメチルシリル
オキシ)アセトアルデヒド5.00g (28.6mmol)を加え、15時間室
15 温で攪拌した。得られた反応溶液に飽和食塩水を加えた後、有機層を分離した。
得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得
られた残渣に、塩化亜鉛1.02g (75.0mmol)とシアノトリヒドロホ
ウ酸ナトリウム1.41g (150mmol)のメタノール溶液500mLを加
え、室温で2日間攪拌した。得られた反応溶液にヘキサンと酢酸エチルを加えた
20 後、セライトろ過し、ろ液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マ
グネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロ
マトグラフィーで精製し、目的化合物[A-17] 5.03gを無色油状物として
得た。

25

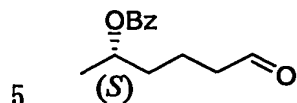
参考例 18

下記式[A-18] :



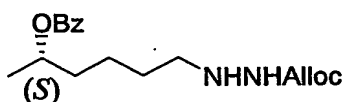
で示される化合物の合成。

(1)



参考例10-(2)で得られた脱TBDP S体1.56g (7.0mmol)から、参考例13-(2)の方法に準じて、上記アルデヒド体1.51gを無色油状物として得た。

10 (2)



参考例17に準じて、上記(1)で得られたアルデヒド体1.51g (6.9mmol)から、目的化合物[A-18] 1.33gを無色油状物として得た。

15

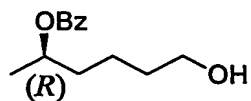
参考例19

下記式[A-19] :



で示される化合物の合成。

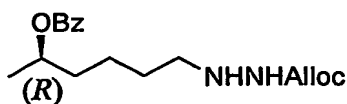
20 (1)



参考例8-(1)及び参考例10-(1)~(2)と同様の操作により、参考例11の出発原料である(R)-ヘキサノール-1,5-ジオールから、上記一級ア

ルコール体を得た。

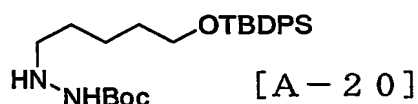
(2)



- 5 参考例 18 と同様の操作により、上記 (1) で得られた一級アルコール体から、
目的化合物 [A-19] を得た。

参考例 20

- 10 下記式 [A-20] :

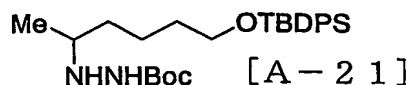


で示される化合物の合成。

- J. Org. Chem., 59 (2), 324 (1994) を参考にして合成した 5-*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ペンタナール 5
15 00 mg (1.47 mmol) とカルバジン酸 *t*-ブチル 194 mg (1.47
mmol) から、参考例 17 の方法に準じて、目的化合物 [A-20] 335 mg
を無色油状物として得た。

- 20 参考例 21

下記式 [A-21] :



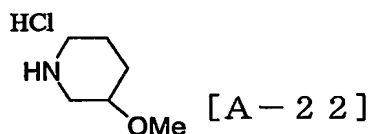
で示される化合物の合成。

- Tetrahedron Lett., 56 (8) 1065 (2000)
25 の方法を参考にして合成したケトン体 10.8 g (30.4 mmol) から、参

考例 17 の方法に準じて、目的化合物[A-21] 7.40 g を無色油状物として得た。

5 参考例 22

下記式[A-22]：



で示される化合物の合成。

- 3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩のラセミ体 662 mg (4.81 mmol) を水 2 mL 及び 1, 4-ジオキサン 4 mL の混合溶液に溶解し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加えた。この溶液にさらに二炭酸ジ-*t*-ブチル 1.11 mL (4.81 mmol) を加えた。室温で 7 時間攪拌した後に、得られた反応溶液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別し、減圧濃縮し、上記 Boc 保護体 968 mg を無色油状物として得た。

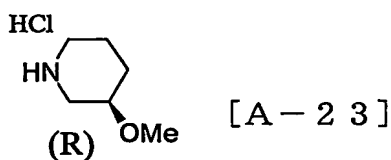
- 得られた Boc 保護体 968 mg (4.81 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解した後、ヨウ化メチル 449 μ L (7.22 mmol) を加え、さらに氷冷下にて水素化ナトリウム 231 mg (60% 油性、5.77 mmol) を加えて、この温度で 5 分間攪拌した。得られた反応溶液を室温にし、さらに 10 時間攪拌した。この溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を減圧濃縮し、トルエン共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記メチルエーテル体 885 mg を無色液体として得た。

- 得られたメチルエーテル体 885 mg をクロロホルム 5 mL に溶解した後、4 N-塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 5 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。

得られた反応溶液を減圧濃縮して、ラセミ体である目的化合物[A-22] 596 mgを白色固体として得た。

5 参考例 2 3

下記式[A-23]：

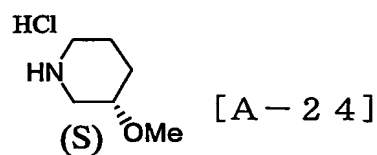


で示される化合物の合成。

参考例 2 2 と同様の操作により、(R) - 3 - ヒドロキシピペリジン塩酸塩から目的化合物[A-23]を得た。

参考例 2 4

下記式[A-24]：

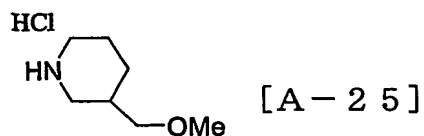


で示される化合物の合成。

Tetrahedron Lett., 51 (21) 5935 (1995) の方法に従い合成した (S) - 3 - ヒドロキシピペリジンから、参考例 2 2 と同様の操作により、目的化合物[A-24]を得た。

参考例 2 5

下記式[A-25]：

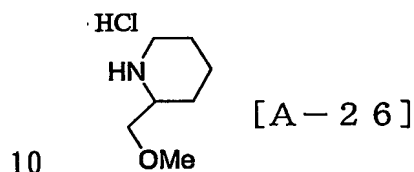


で示される化合物の合成。

参考例 22 の方法に準じ、3-ヒドロキシメチルピペリジン 569 mg (4.94 mmol) のラセミ体から、ラセミ体である目的化合物 [A-25] 352 mg を白色固体として得た。

参考例 26

下記式 [A-26] :

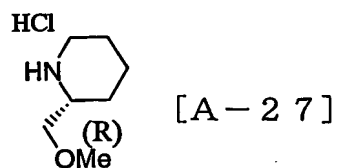


で示される化合物の合成。

参考例 22 の方法に準じ、2-ヒドロキシメチルピペリジンのラセミ体 857 mg (7.44 mmol) から、ラセミ体である目的化合物 [A-26] 899 mg を白色固体として得た。

参考例 27

下記式 [A-27] :



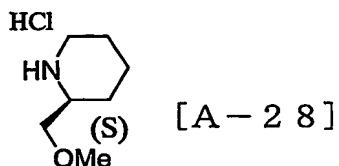
で示される化合物の合成。

Heterocycles, 41 (9) 1931 (1995) に従い合成した (R)-2-ヒドロキシメチルピペリジンから、参考例 22 と同様の操

作により、目的化合物[A-27]を得た。

参考例 28

5 下記式[A-28]：



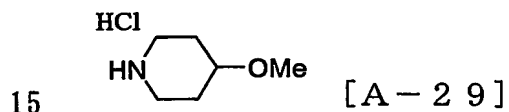
で示される化合物の合成。

Heterocycles, 41 (9) 1931 (1995) に従い
合成した (S)-2-ヒドロキシメチルピペリジンから、参考例 22 と同様の操

10 作により、目的化合物[A-28]を得た。

参考例 29

下記式[A-29]：



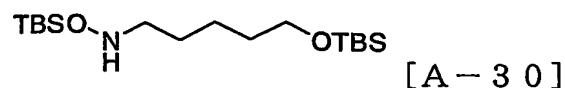
15 で示される化合物の合成。

参考例 22 の方法に準じ、4-ヒドロキシピペリジン 251 mg (2.48 mmol) から、目的化合物[A-29] 222 mg を乳黄色固体として得た。

20

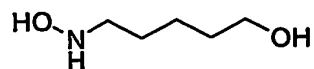
参考例 30

下記式[A-30]：



で示される化合物の合成。

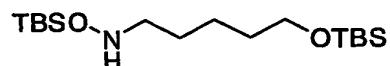
(1)



5-ヒドロキシペンタナールオキシム 300 mg (2.56 mmol) のメタノール溶液 10 mL に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 193 mg (3.07 mmol) を加えた。得られた反応液が約 pH 3 になる様に濃塩酸とメタノールの混合溶液を滴下し、30 分間攪拌した。この反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ヒドロキシルアミン体 299 mg を無色油状物として得た。

10

(2)

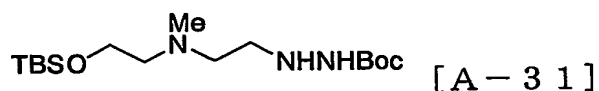


参考例 1 - (1) の方法に準じ、上記 (1) で得られたヒドロキシルアミン体 235 mg (1.97 mmol) から、目的化合物 [A-30] 481 mg を淡黄色油状物として得た。

15

参考例 31

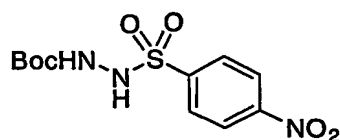
下記式 [A-31] :



20

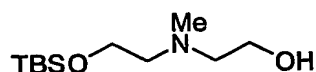
で示される化合物の合成。

(1)



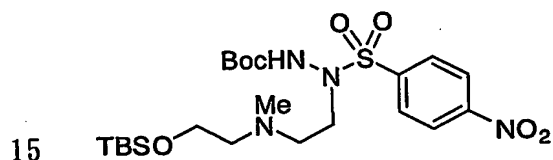
カルバジン酸 t-ブチル 350 mg (2.65 mmol) のピリジン溶液 5 mL に、氷浴下、塩化 4-ニトロベンゼンスルホン 590 mg (2.65 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。得られた反応液をクロロホルムで希釈した後、1 N-塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記スルホンヒドラジド体 910 mg を白色固体として得た。

(2)



10 (t-ブチルジメチルシリルオキシ) アセトアルデヒド 500 μ L と N-メチル-2-アミノエタノール 200 μ L から、参考例 17 の方法に準じ、上記アミン体 599 mg を得た。

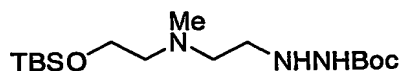
(3)



15 上記 (1) で得られたスルホンヒドラジド体 815 mg (2.57 mmol) と上記 (2) で得られたアミン体 599 mg (2.57 mmol) から、参考例 4-(2) の方法に準じ、上記 N-アルキルスルホンヒドラジド体 1.35 g を淡黄色固体として得た。

20

(4)

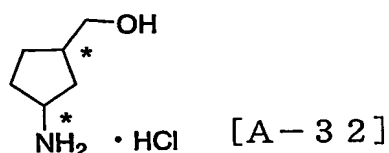


上記 (3) で得られた N-アルキルスルホンヒドラジド体 1.35 g から、4-ニトロベンゼンスルホン基の脱保護を有機合成化学協会誌, 59(8) 7

79 (2001) の方法に準じ、目的化合物[A-31] 576mg を無色油状物として得た。

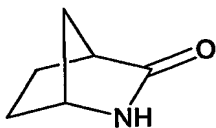
5 参考例 32

下記式[A-32]：



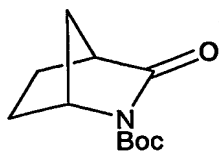
で示される化合物の合成。(構造式中、*で示される位置の立体化学はシス配置である。)

10 (1)



2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンのラセミ体 1.12g (10.2mmol) のエタノール溶液 20mL に、10%パラジウム炭素 250mg を加え、反応系を水素置換し、常圧室温にて 3 時間攪拌した。得られた反応溶液をセライト濾過し、濾液を濃縮し、上記ラセミ還元体 1.14g を無色油状物として得た。

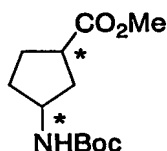
(2)



20 上記(1)で得られたラセミ還元体 1.85g (16.6mmol) を塩化メチレン 30mL に溶かし、0℃にて攪拌しながら二炭酸ジ-tert-ブチル 3.63g (16.6mmol) 及びトリエチルアミン 6.00mL (43.1mmol)、

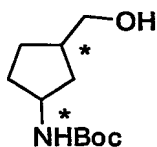
4-ジメチルアミノピリジン 3.23 g (26.4 mmol) を加え、室温にて一晩撹拌した。得られた反応液に 1 N 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、上記ラセミ Boc 保護体 2.24 g を無色固体として得た。

(3)



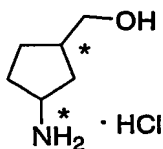
上記(2)で得られたラセミ Boc 保護体 1.00 g (4.73 mmol) をメタノール 20 mL に溶かし、0℃にて撹拌しながら炭酸カリウム 654 mg (4.73 mmol) を加え、室温にて 1 時間撹拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、上記ラセミエステル体 1.00 g を無色固体として得た。

(4)



上記(3)で得られたラセミエステル体 1.00 g (4.11 mmol) から、参考例 12-(2)の方法に準じ、ラセミアルコール体を無色固体として 884 mg 得た。

(5)

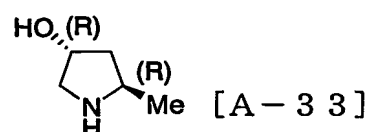


上記(4)で得られたラセミアルコール体215mg(1.00mmol)から、参考例16-(2)の方法に準じ、ラセミ体である目的化合物[A-32]を黄色油状物として151mg得た。

5

参考例33

下記式[A-33]:



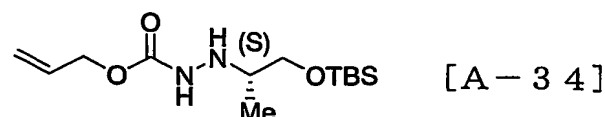
で示される化合物の合成。

- 10 Tetrahedron Lett., 54, 10029 (1988)を参考にして合成した(2R,4R)-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン861mgを4N-塩化水素1,4-ジオキサン3mLに溶解し、室温で19時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、ろ取し、これをジエチルエーテルで洗浄後乾燥して、白色固体338mgを得た。この白色固体
- 15 にナトリウムメトキシドの0.5M-メタノール溶液5.4mLを加え、1時間攪拌した。得られた反応液を濾過し、母液を濃縮した。得られた残渣に、クロロホルム2mLを加え、30分間攪拌した後、得られた懸濁液を濾過し、母液を濃縮後、蒸留し、目的化合物[A-33]を無色透明油状物として205mg得た。

20

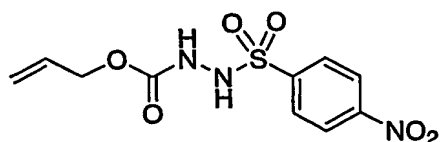
参考例34

下記式[A-34]:



で示される化合物の合成。

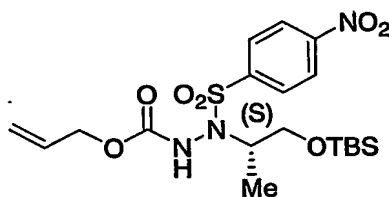
- 25 (1)



参考例 3 1 - (1) の方法に準じ、JP 0 4 1 1 7 3 6 1 を参考にして合成したカルバジン酸アリル 2. 0 0 g (1 7. 2 mmol) から、上記スルホンヒドラジド体 3. 2 2 g を白色固体として得た。

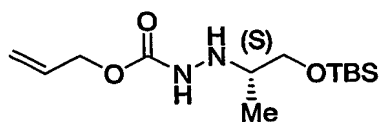
5

(2)



参考例 4 - (1) の方法に準じ、J. Org. Chem., 53 (10) 2300 (1988) を参考にして合成した (S) - 1 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) - 2 - プロパノール 678 mg (3.56 mmol) から、上記 N-アルキルスルホンヒドラジド体 1.08 g を無色油状物として得た。

(3)



15 上記 (2) で得られた N-アルキルスルホンヒドラジド体 1.08 g から、4-ニトロベンゼンスルホニル基の脱保護を有機合成化学協会誌, 59 (8) 779 (2001) の方法に準じ、目的化合物 [A-34] 304 mg を無色油状物として得た。

20

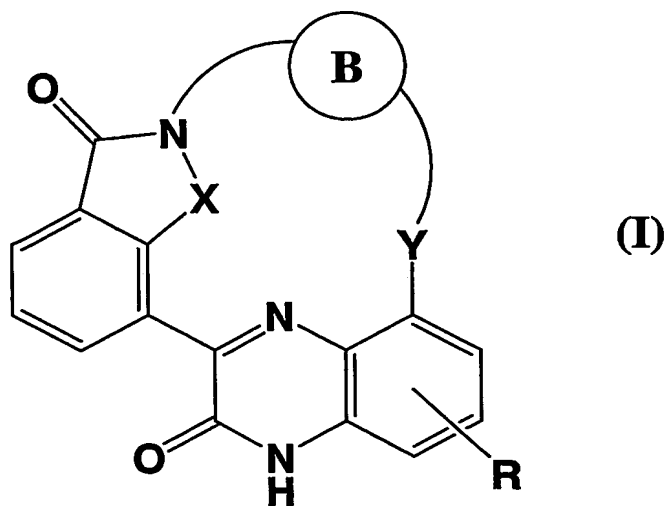
産業上の利用の可能性

上述した通り、本発明に係る化合物は、強い Cdk 阻害活性を有する。また、本発明に係る化合物は、強い BrdU 取り込み阻害作用を示していることから細

胞増殖阻害作用を有することは明らかである。従って、本発明に係る化合物は、抗がん剤（がん治療剤）として有用である。即ち、本発明に係る新規キノキサリノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む抗がん剤は、がん患者の治療において有効と考えられる。

請求の範囲

1. キノキサリノン誘導体である一般式 (I) :

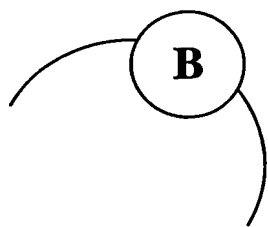


5 [式中、

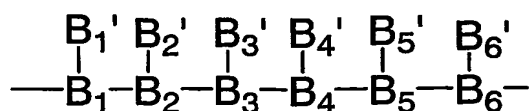
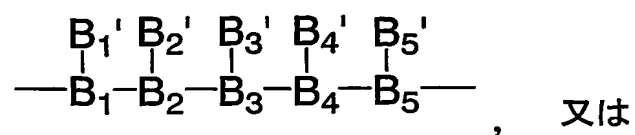
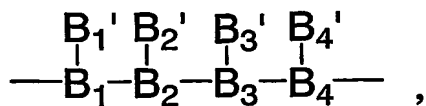
Xは、NH、S、O又はCH₂であり、

Yは、O又はNR' (ここで、R' は、水素原子又は低級アルキル基である。)

であり、



は、以下のいずれかから選択され、



10

ここで、上記のB₁、B₂、...、B_{n-1}、及びB_n、並びにB'₁、B'₂、...、B'_{n-1}、及びB'_n (ここで、nは、4、5又は6である。) は、次の通りに

定義される。

B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n は、互いに他から独立して、C、CH、 CR_0 、N、又はO であり（ここで、

5 B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n が、互いに他から独立して、Cを表すとき、 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n は、それぞれオキソ基を表し；

10 B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n が、互いに他から独立して、Oを表すとき、 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n は、それぞれ B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n と一緒にあってOを形成するが、 B_1 、 B_2 、 \dots 、 B_{n-1} 、及び B_n のうち2個以上が同時に、それぞれ B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n と一緒にあってOを形成することはなく；そして、

R_0 は、低級アルキル基である。）

15 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n は、互いに他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキソ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基又は低級アルケニル基であり（ここで、

該低級アルキル基及び該低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、及び低級アルキルアミノ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されていてもよく；そして、

20 B'_1 、 B'_2 、 \dots 、 B'_{n-1} 、及び B'_n のうち、 B'_i 及び B'_{i+1} [ここで、 i は、1、2、又は3である。] が B_i 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、又は、 B'_i 及び B'_{i+3} [ここで、 i は、1又は2である。] が B_i 、 B_{i+1} 、 B_{i+2} 及び B_{i+3} と共に、 C_{5-6} シクロアルキル基又は<置換基群 β_1 >から選択される脂肪族複素環基を形成してもよく、該シクロアルキル基及び該脂肪族複素環は、低級アルキル基及び<置換基群 α >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。) ；

R は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ基、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基、又はLを示すか（ここで、 R_a 及び R_b は、同一又は異なって、水素原子、

低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、又はハロゲン化低級アルキル基であり； L は、 $L_1-L_2-L_3$ を表し、 L_1 は、単結合、 $-(CH_2)_{k_1}-$ 、 $-(CH_2)_{k_1}-O-$ 、又は $-(CH_2)_{k_1}-NH-$ であり{ここで、 k_1 は、1ないし3の整数である。}、 L_2 は、単結合又は $-(CH_2)_{k_2}-$ であり{ここで、 k_2 は、1ないし3の整数である。}、 L_3 は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基であり、ここで、該低級アルキル基、低級アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されてもよい。)；

- 10 或いは、＜置換基群 α ＞から選択される置換基（ここで、該置換基は、＜置換基群 γ ＞から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

- 或いは、＜置換基群 β_2 ＞から選択される環状基（ここで、該環状基は、低級アルキル基並びに＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよく、また、該環状基は、 J で置換されていてよい。ここで、 J は、 $J_1-J_2-J_3$ を表し、 J_1 は、単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-(CH_2)_{k_3}-$ 、又は $-(CH_2)_{k_3}-O-$ であり{ここで、 k_3 は、1ないし3の整数である。}、 J_2 は、単結合又は $-(CH_2)_{k_4}-$ であり{ここで、 k_4 は、1ないし3の整数である。}、 J_3 は、
- 15 低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-CONR_aR_b$ {ここで、 R_a 及び R_b は、上記に同じ。}、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基であり、ここで、該低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、又はピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されてもよい。)、又は該環状基で置換される低級アルキル基を示し、

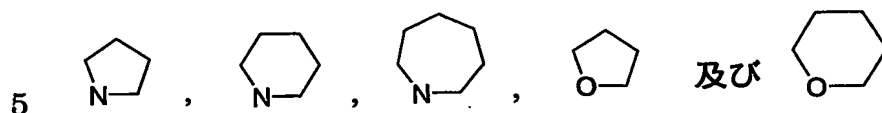
- 25 ここで、＜置換基群 α ＞、＜置換基群 β_1 ＞、＜置換基群 β_2 ＞及び＜置換基群 γ ＞は、下記の通りである。

＜置換基群 α ＞：

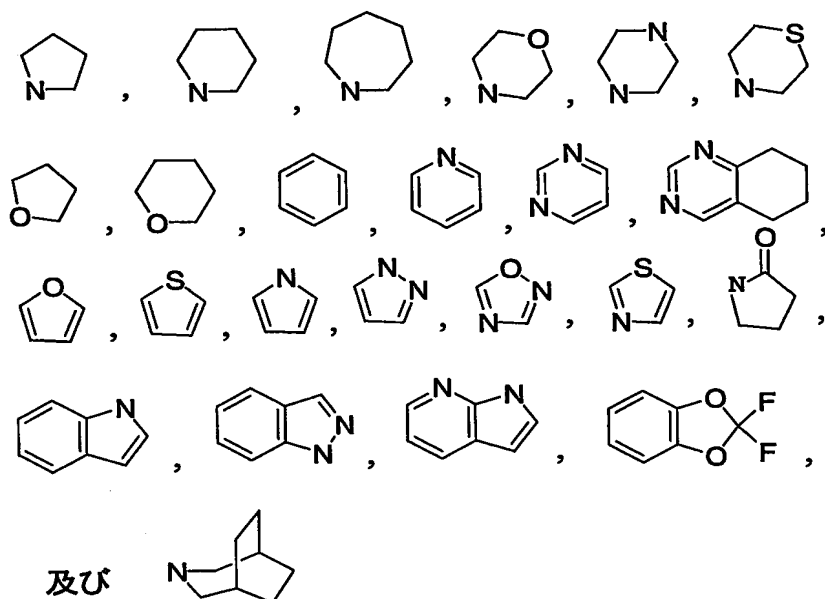
ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、

低級アルコキシアルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルキルアミノ基、ニトロ基、及び低級アルカノイルアミノ基

<置換基群 β_1 > :



<置換基群 β_2 > :

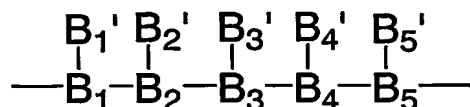
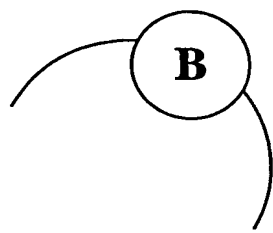


<置換基群 γ > :

- 10 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基で置換される低級アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換される低級アルキル基、ピリジル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基（ここで、該 C_3-C_6 シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、及びピペリジニル基は、フッ素原子で1個又は2個以上置換されていてもよい。）]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

- 15 2. Xが、NH又はSであり、かつ、Yが、Oである、請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。
- 3.



である、請求項 2 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

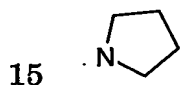
4. B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであるか；

5 或いは、 B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであり、 B_3 が、N又はOである、請求項 3 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

5. <置換基群 α >が、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルキルアミノ基、フッ素原子で 1 個ないし 3 個置換されたメチル基、フッ素原子で 1 個ないし 3 個置換されたメトキシ基、及びフッ素原子で 1 個ないし 3 個置換された低級アルキルアミノ基

であり、

<置換基群 β_1 >が、



である、

請求項 4 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

6. B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、CHであり、 B_3 が、Nであり、かつ、

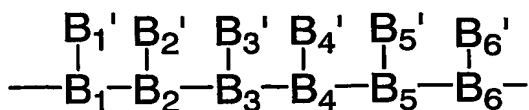
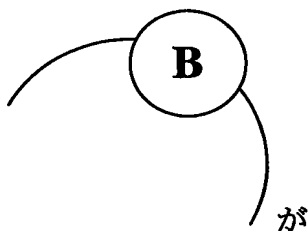
20 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のすべてが水素原子であるか；
或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち 1 個が低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；
或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち少なくとも 2 個以上が、互いに他から独立して低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残

りがすべて水素原子であるか；

或いは、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} （ここで、 i は、1、2、又は3である。）が B_i 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、
 5 級アルキル基及び＜置換基群 β_1 ＞から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、低級アルキル基及び＜置換基群 α ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子、低級アルキル又は低級アルケニル基である、請求項5記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

7. X が、 NH であり； B_1 、 B_2 、 B_4 、及び B_5 が、互いに他から独立して、
 10 CH であり、かつ、 B_3 が、 N であり； B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、及び B'_5 のうち、 B'_i 及び B'_{i+2} （ここで、 i は1である。）が B_i 、 B_{i+1} 及び B_{i+2} と共に、＜置換基群 β_1 ＞から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、低級アルキル基で置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子である、請求項6記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。
 15 ル。

8.



であり、ここで、

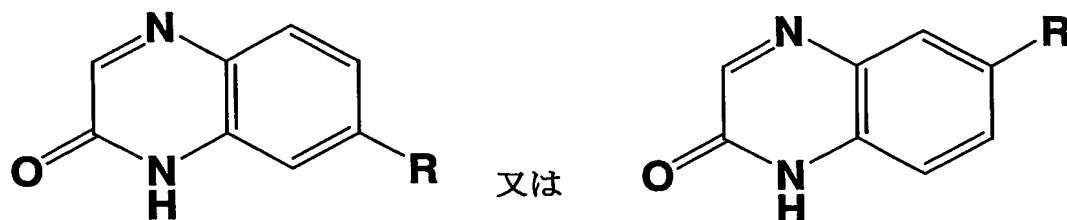
20 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_5 及び B_6 が、互いに他から独立して、 CH であり、 B_4 が、 N であり；そして、 B'_1 、 B'_2 、 B'_3 、 B'_4 、 B'_5 及び B'_6 のうち、 B'_i 及び B'_{i+3} （ここで、 i は、1又は2である。）が B_i 、 B_{i+1} 、 B_{i+2} 及び B_{i+3} と共に、



を形成し、残りがすべて水素原子である、

請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

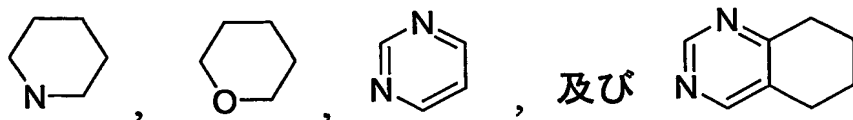
9. Rがキノキサリノンに対して下記式：



5 5 で示されるように結合した、請求項6ないし8のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

10. Rが、水素原子、 R_a 及び R_b で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基、又はLを示すか（ここで、 R_a 及び R_b は、同一又は異なって、低級アルキル基であり、また、 $L=L_1-L_2-L_3$ において、 L_1 は、単結合、 $-(CH_2)_{k1}-$ 、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ 、又は $-(CH_2)_{k1}-NH-$ であり（ここで、 $k1$ は、1又は2の整数である。）、 L_2 は、単結合又は $-(CH_2)_{k2}-$ であり（ここで、 $k2$ は、1又は2の整数である。）、 L_3 は、低級アルコキシ基又は C_3-C_6 シクロアルキル基である。）；

15 或いは、＜置換基群 β_2 ＞から選択される環状基（ここで、該環状基は、低級アルキル基並びに＜置換基群 α ＞から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該環状基で置換される低級アルキル基を示し、ここで、＜置換基群 β_2 ＞が、



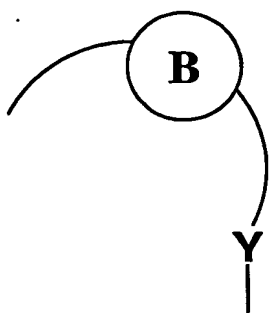
であり、＜置換基群 α ＞が、

20 ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、及びフッ素原子で1個ないし3個置換されたメチル基、及びフッ素原子で1個ないし3個置換されたメトキシ基であるか；

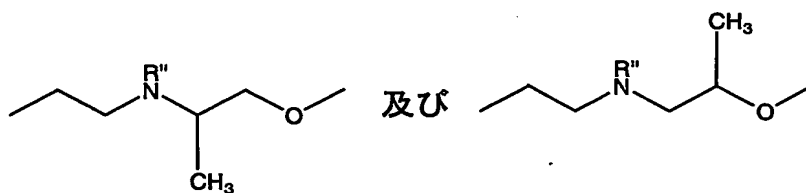
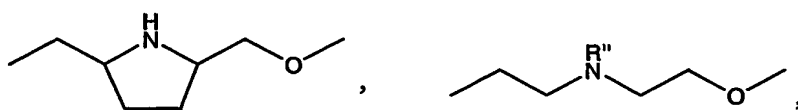
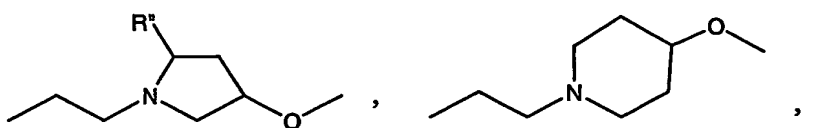
25 或いは、低級アルキルアミノ基及びフッ素原子で1個ないし3個置換された低級アルキルアミノ基から選択される置換基で置換される低級アルキル基である、請

求項 9 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

11.

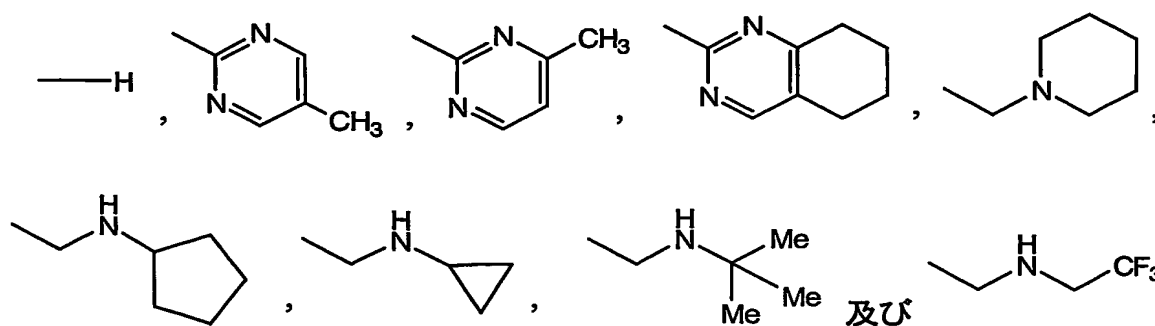


が、



5

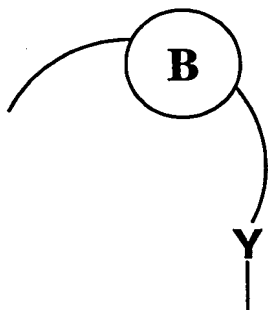
からなる群から選択され（ここで、R'' は、水素原子又はメチル基である）、かつ、Rが、



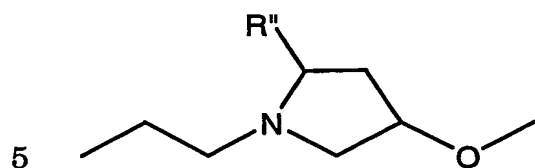
10 からなる群から選択される、請求項 2 記載の化合物又はその医薬上許容される塩

若しくはエステル。

12. XがNHであり、

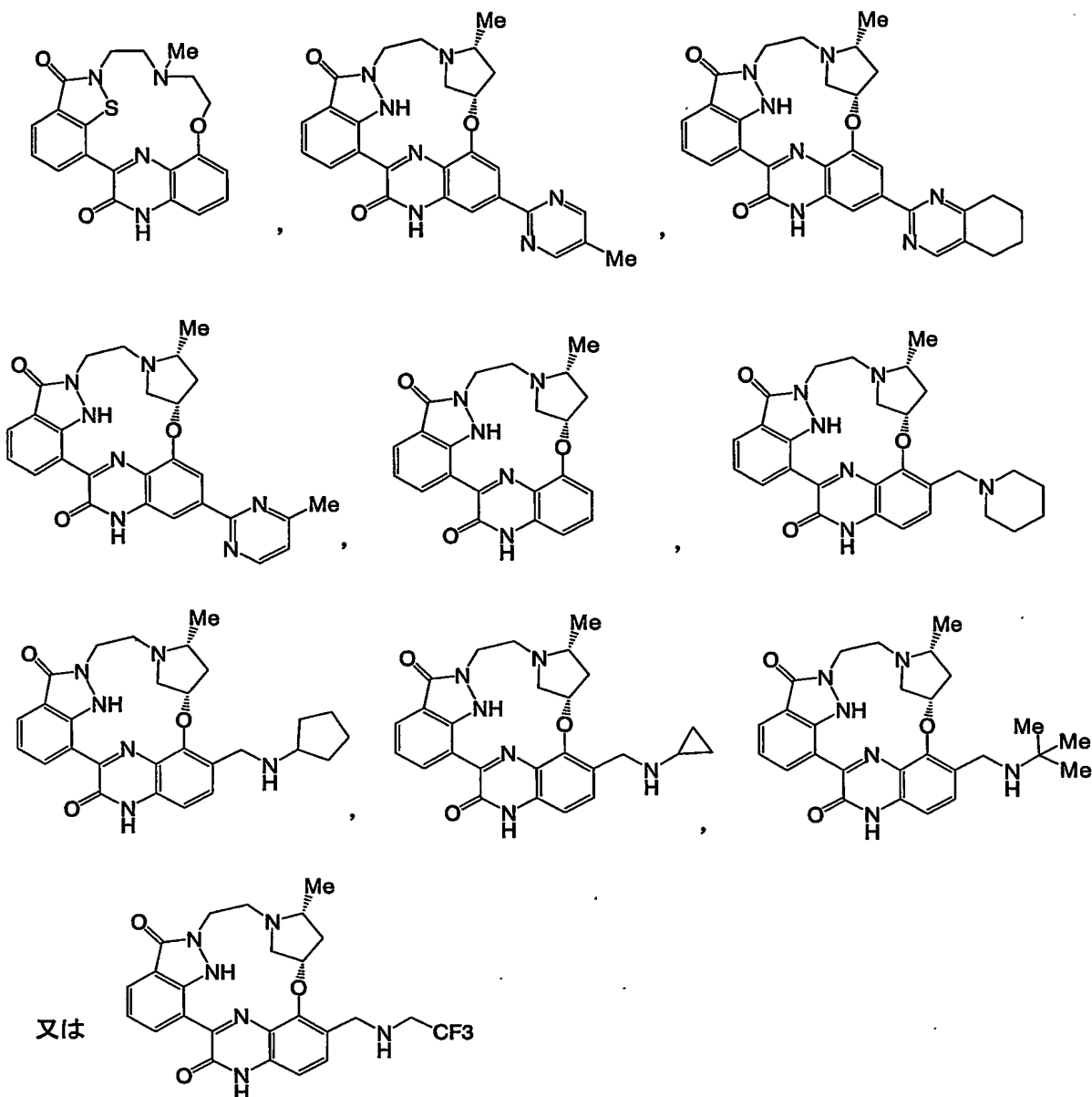


が、



である（ここで、R'' は、メチル基である。）、請求項11記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

13. 該キノキサリノン誘導体が、



である、請求項 1 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

14. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。

5 15. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、Cdk 阻害剤。

16. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、抗がん剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D487/18, 498/18, 498/22, 515/18, 515/22, 519/00,
A61K31/4995, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, A61P35/00,
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D487/18, 498/18, 498/22, 515/18, 515/22, 519/00,
A61K31/4995, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, A61P35/00,
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/02550 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 January, 2002 (10.01.02), & AU 2001067852 A & EP 1295878 A & US 03/203907 A	1-16
A	JP 2002-220338 A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 August, 2002 (09.08.02), (Family: none)	1-16
A	WO 98/33798 A2 (WARNER LAMBERT CO.), 06 August, 1998 (06.08.98), & AU 6648098 A & EP 964864 A & HR 980060 A & JP 2001-509805 A & BR 9807305 A & NZ 335666 A	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 December, 2003 (16.12.03)

Date of mailing of the international search report
13 January, 2004 (13.01.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/18, 498/18, 498/22, 515/18, 515/22, 519/00,
A61K31/4995, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55,
A61P35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/18, 498/18, 498/22, 515/18, 515/22, 519/00,
A61K31/4995, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55,
A61P35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/02550 A1 (萬有製薬株式会社) 2002.01.10 & AU 2001067852 A & EP 1295878 A & US 03/203907 A	1-16
A	JP 2002-220338 A (萬有製薬株式会社) 2002.08.09 (ファミリーなし)	1-16
A	WO 98/33798 A2 (WARNER LAMBERT COMPANY) 1998.08.06 & AU 6648098 A & EP 964864 A & HR 980060 A & JP 2001-509805 & BR 9807305 A & NZ 335666 A	1-16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.12.03

国際調査報告の発送日

13.01.04

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4 C

8 5 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452